

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



TESIS DOCTORAL

TÍTULO	Evolución de las Biopsias Cerebrales en Pacientes con VIH/SIDA tras la Introducción del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
Realizada por	Carlos Fernández Carballal
En el Centro	Facultad de Medicina
En el Departamento	Cirugía
Dirigida por	Jesús Vaquero Crespo



DEPARTAMENTO DE
CIRUGIA

El **Prof. Jesús Vaquero Crespo**, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid,

HACE CONSTAR:

Que **D. Carlos Fernández Carballal** ha realizado bajo su dirección el trabajo que lleva por título: **EVOLUCION DE LAS BIOPSIAS CEREBRALES EN PACIENTES CON VIH/SIDA TRAS LA INTRODUCCION DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD**, reuniendo a su juicio, dicho trabajo, todos los requisitos formales y metodológicos para ser presentado como Tesis Doctoral.

En Madrid, a 20 de Mayo de 2014



Fdo: Prof. Jesús Vaquero Crespo

A mis padres

A Rocío

A mi hijo

“La profesión que puede progresar hoy es la del médico (...). La cultura de un médico no consiste sólo en el diagnóstico; necesita elocuencia persuasiva, arrogancia que quite la timidez del enfermo, habilidad diplomática, ingenio de agente de policía; en una palabra todas las cualidades de las demás profesiones. Es el verdadero bienhechor de la sociedad; puede formar una aristocracia de cuerpo y espíritu y finalmente, destruir los remordimientos de conciencia (...).”

Humano, demasiado humano

Friedrich Nietzsche

“Lo escrito, escrito está”

Jn 19; 22

AGRADECIMIENTOS

Quiero tener unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho que este trabajo haya sido posible, especialmente:

A Jesús Vaquero Crespo, director de esta tesis, por su estímulo constante y apoyo científico que ha sido clave en el desarrollo de este trabajo.

Al Servicio de Enfermedades Infecciosas del H.G.U. Gregorio Marañón (en especial a Juan Carlos, Juan, Jaime y Pilar), por su colaboración y disposición en la realización de este trabajo, y especialmente por su trato y dedicación a sus pacientes, ejemplo para cualquier médico.

A José María, por su inacabable paciencia en los análisis estadísticos.

Al servicio de Anatomía Patológica (Emma Solá, Emilio Salinero y César Lacruz), por su inestimable ayuda.

A las familias de los pacientes, que han tenido que soportar mis llamadas telefónicas, sacándoles del olvido tristes recuerdos de sus seres queridos.

A la colaboración desinteresada del personal del Registro Civil de la calle Pradillo, sin la cual no podría haberse llevado a cabo este trabajo.

A mis maestros en la Neurocirugía, por su generosidad y ejemplo.

A mi familia, por el tiempo robado y su constante apoyo.

Y, finalmente, a Francisco García Salazar (1960-2009). Impulsor inicial de este trabajo. Maestro y amigo. Permanentemente vivo en el recuerdo de los que le echamos de menos.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXI
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXIII
ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS.....	XXV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXVII

MARCO CONCEPTUAL

I. INTRODUCCIÓN.....	3
1. Historia de la enfermedad.....	5
2. Epidemiología.....	9
2.1 Situación epidemiológica mundial.....	9
2.2 Situación epidemiológica en Europa.....	14
2.3 Situación epidemiológica en España.....	16
3. Biología del VIH.....	20
4. Infección por el VIH.....	22
4.1 Adquisición de la enfermedad.....	22
4.2 Influencia en el sistema inmunológico.....	24
4.3 Deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad.....	26
5. Neurotropismo del VIH.....	28

6. Tratamiento de la infección por el VIH.....	30
6.1 Historia.....	30
6.2 Fármacos antirretrovirales.....	32
6.2.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.....	32
6.2.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.....	33
6.2.3 Inhibidores de la proteasa.....	33
6.2.4 Inhibidores de la entrada celular.....	34
6.2.5 Inhibidores de la integrasa.....	35
6.3 Indicaciones del tratamiento antirretroviral.....	37
6.4 Combinaciones TARGA.....	38
 7. Manifestaciones neurológicas en el SIDA.....	 40
7.1 Introducción.....	40
7.2 Enfermedades específicas relacionadas con SIDA.....	42
7.2.1 Toxoplasmosis.....	42
7.2.2 Linfoma cerebral.....	42
7.2.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva.....	43
7.2.4 Demencia asociada a SIDA.....	44
7.2.5 Mycobacterium tuberculosis y otras mycobacterias.....	45
7.2.6 Nocardiosis.....	45
7.2.7 Criptococosis.....	45
7.2.8 Virus varicela zoster.....	46
7.2.9 Mielopatía asociada a SIDA.....	46
 8. Biopsia cerebral en lesiones neurológicas en pacientes VIH.....	 47
8.1 Algoritmos diagnósticos.....	47
8.2 Repercusión en el pronóstico y tratamiento.....	53
8.3 Biopsia cerebral tras la introducción de TARGA.....	56

MARCO EMPÍRICO

II. OBJETIVOS 63

III. MATERIAL Y MÉTODOS 67

1. Criterios de inclusión 69

1.1 Diagnóstico de la infección por VIH..... 69

1.2 Diagnóstico de SIDA..... 71

2. Estudio clínico y radiológico.....74

2.1 Datos epidemiológicos..... 74

2.2 Datos clínicos..... 74

2.3 Determinaciones analíticas..... 75

2.4 Datos radiológicos..... 75

2.5 Tratamiento empírico previo antitoxoplasma..... 76

3. Biopsia cerebral.....77

3.1 Análisis de los datos..... 77

3.2 Descripción del procedimiento..... 78

3.3 Análisis de las muestras..... 80

3.3.1 Diagnóstico microbiológico..... 80

3.3.2 Diagnóstico patológico..... 81

4. Evolución tras la biopsia cerebral..... 83

4.1 Recogida de datos 83

4.2 Tratamiento y supervivencia..... 83

5. Descripción y definición de las cohortes.....84

6. Análisis estadístico de los resultados.....	84
---	-----------

IV. RESULTADOS.....87

1. Análisis Descriptivo.....	89
1.1 Análisis de la población y de la infección por VIH.....	89
1.2 Tratamiento antirretroviral previo a la biopsia.....	92
1.3 Características clínicorradiológicas y tratamiento empírico.....	95
1.3 Diagnósticos de las biopsias cerebrales.....	99
1.4 Complicaciones postquirúrgicas.....	102
1.5 Tratamiento y supervivencia tras la biopsia cerebral.....	103
1.6 Distribución temporal de las biopsias.....	106
2. Análisis Comparativos entre las Cohortes.....	107
2.1 Comparación de datos demográficos.....	107
2.2 Comparación de datos de infección por VIH.....	109
2.3 Comparación incidencia de biopsias cerebrales.....	109
2.4 Sospecha diagnóstica y tratamientos empíricos previos.....	112
2.5 Comparación entre los diagnósticos.....	113
2.6 Inmunosupresión según los diagnósticos.....	115
2.7 Tratamiento y supervivencia tras la biopsia cerebral.....	116
2.8 Supervivencia según TARGA.....	119

V. DISCUSIÓN.....123

1. Influencia de TARGA en supervivencia de los pacientes.....	125
2. Influencia de TARGA en enfermedades neurológicas.....	127

3. Estudios neuropatológicos tras introducción de TARGA.....	129
4. Biopsia cerebral en la era TARGA.....	133
5. Influencia del TARGA en los diagnósticos.....	136
5.1 Toxoplasmosis cerebral.....	136
5.1.1 Incidencia.....	136
5.1.2 Biopsia cerebral y toxoplasmosis.....	138
5.1.3 Abscesos crónicos o formas “burnout”.....	140
5.2 Linfoma cerebral primario.....	142
5.2.1 Incidencia.....	142
5.2.2 Diagnóstico.....	143
5.2.3 Tratamiento.....	144
5.2.4 Pronóstico y tratamiento de los pacientes de la serie.....	146
5.3 LMP.....	140
5.3.1 Diagnóstico.....	148
5.3.2 Incidencia.....	149
5.3.3 Supervivencia.....	150
5.3.4 Trabajo actual.....	152
5.4 Diagnósticos distintos a LMP, LCP o ET.....	154
5.4.1 Tumores no linfomatosos.....	154
5.4.2 Tuberculoma.....	158
5.4.3 Encefalopatía por VIH.....	158
5.4.4 Abscesos cerebrales no toxoplásmicos.....	162
5.4.5. Otros diagnósticos.....	162
6. Influencia de TARGA en causas de mortalidad.....	165
7. Experiencia previa en HGU Gregorio Marañón.....	166
8. Utilidad diagnóstica actual de la biopsia cerebral.....	167

VI. CONCLUSIONES.....	171
------------------------------	------------

VII. BIBLIOGRAFÍA.....	175
-------------------------------	------------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número de personas que viven con el VIH, nuevas infecciones por el VIH y muertes relacionadas con el SIDA, de 2001 a 2012, a nivel mundial. _____	10
Figura 2. Distribución demográfica mundial de la prevalencia del VIH en la población. _____	11
Figura 3. Niños que viven con VIH en el mundo _____	13
Figura 4. Nuevas infecciones por el VIH de 2001 a 2012 y objetivo para 2015 _____	13
Figura 5. Nuevas infecciones por VIH, casos de SIDA y muertes por SIDA (1998-2006) según áreas geográficas, en la región europea de la OMS, datos reportados hasta el 31 de diciembre de 2006 _____	15
Figura 6. Número de nuevos casos de infección por VIH según vía de transmisión en países de la UE/UEE, 2001-2011 _____	16
Figura 7. Incidencia anual de SIDA en España por sexo corregida por retraso en la notificación _____	17
Figura 8. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH anuales por categoría de transmisión. Datos de 11 CC AA. Periodos 2007-2011. _____	18
Figura 9. Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España en el periodo 2007-2011. _____	19
Figura 10. Principales proteínas virales detallando sus funciones _____	22
Figura 11. Curso clínico de los marcadores CD4 y CVP durante la infección por VIH. _____	27
Figura 12. Pasos de la entrada del VIH en la célula huésped. _____	35
Figura 13. Algoritmo diagnóstico en paciente VIH con masa cerebral. Adaptado de Chapell y col (1992) _____	49
Figura 14. Algoritmo diagnóstico en paciente VIH con masa cerebral. Adaptado de AAN Quality Standards Subcommittee (1998) _____	51
Figura 15. Colocación de marco de Leksell previo realización de TAC craneal _____	79
Figura 16. Localización de diana y aplicación de coordenadas _____	80
Figura 17. Distribución de niveles de linfocitos T CD4+ _____	91

Figura 18. Gráfico de cajas indicativo de variación de niveles de CD4+ en función de tipo de tratamiento antirretroviral y del cumplimiento del mismo_____	94
Figura 19. Localización de la patología cerebral_____	97
Figura 20. Distribución de los diagnósticos, agrupando los abscesos cerebrales en el grupo de abscesos no toxoplásmicos_____	101
Figura 21. Tratamiento postbiopsia según los resultados_____	103
Figura 22. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la serie_____	105
Figura 23. Supervivencia desglosada según los grupos diagnósticos más frecuentes_____	105
Figura 24. Número de biopsias anuales en pacientes VIH+_____	106
Figura 25. Distribución anual del número de pacientes VIH + en los que se realizó biopsia estereotáctica _____	110
Figura 26. Variación anual de la concordancia del diagnóstico final alcanzado con la biopsia cerebral con la sospecha clínicorradiológica previa_____	112
Figura 27. Evolución de los diagnósticos más frecuentes_____	114
Figura 28. Causas de abstención terapéutica tras resultado de la biopsia desglosadas en cada grupo_____	117
Figura 29. Curva de Kaplan Meier comparando la supervivencia antes y después de la introducción del TARGA_____	118
Figura 30. Curva de Kaplan Meier función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico independientemente de la cohorte asignada_____	120
Figura 31. Curvas de Kaplan Meier en función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico según el diagnóstico o grupo de diagnósticos_____	122
Figura 32. Mortalidad y frecuencia del uso de la combinación del tratamiento antirretroviral unido a los inhibidores de la proteasa entre los pacientes VIH+ y CD4+<100 céls/mm ³ . En Pallela y col. (1998)_____	125
Figura 33. Incidencia de condiciones definitorias de SIDA en SNC (curva inferior) y en otras localizaciones (curva superior). PYFU: seguimiento por persona y año. En D'Arminio y col (2004) _____	129
Figura 34. Disminución de incidencia autopsias cerebrales. Gray y col (2003)_____	131
Figura 35: número de biopsias realizadas de forma anual. Adaptado de Rosenow JM, Hirschfeld A. (2007)_____	134

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales_____	36
Tabla 2. Indicaciones de TARGA en pacientes con infección crónica por VIH _____	37
Tabla 3. Combinaciones TARGA de inicio recomendadas _____	39
Tabla 4. Complicaciones neurológicas del VIH_____	41
Tabla 5. Indicaciones para la realización de biopsia cerebral precoz; la biopsia precoz se realizará con una indicación absoluta o dos indicaciones relativas. Adaptado de Rosenow JM, y Hirschfeld A (2007)_____	53
Tabla 6. Complicaciones tras la realización de biopsias estereotácticas y factores asociados._____	55
Tabla 7. Series de biopsias cerebrales en pacientes VIH+ descritas en la literatura_59-60	
Tabla 8. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH_____	70
Tabla 9. Lista de enfermedades indicadoras de SIDA_____	72
Tabla 10. Clasificación revisada para la infección por VIH y definición de caso de SIDA_____	73
Tabla 11. Vía de adquisición de la infección por VIH _____	89
Tabla 12. Distribución según los estadios de la clasificación de la CDC (1993)_____	90
Tabla 13. Antecedentes de patologías previas relacionadas con el SIDA _____	92
Tabla 14. Tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de la lesión cerebral posteriormente biopsiada _____	93
Tabla 15. Niveles de linfocitos CD4+ en función de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de la lesión cerebral._____	94
Tabla 16. Comparación mediante U de Mann Whitney de los niveles de linfocitos T CD4+ entre diversas pautas de tratamiento antirretroviral previas._____	95
Tabla 17. Signos y síntomas clínicos de presentación _____	88
Tabla 18. Sospecha diagnóstica basada en los hallazgos clínicos y radiológicos_____	98
Tabla 19. Tratamiento empírico previo a la biopsia _____	98

Tabla 20. Diagnósticos de las biopsias _____	100
Tabla 21. Complicaciones hemorrágicas de las biopsias cerebrales _____	102
Tabla 22. Comparaciones estadísticas entre variables estadísticas entre las cohortes TARGA y preTARGA _____	108
Tabla 23. Número de pacientes VIH + en los que se realizó biopsia estereotáctica según los años _____	111
Tabla 24. Diagnósticos incluidos en el grupo de resto de diagnósticos en los periodos preTARGA y ARGAs _____	115
Tabla 25. Comparación entre los niveles de linfocitos T CD4+ según el diagnóstico final en cada cohorte _____	116
Tabla 26. Supervivencia en la serie global y desglosada en los dos grupos _____	118
Tabla 27. Porcentajes estimados de supervivencia para cada uno de los tres diagnósticos más frecuentes, antes y después de la introducción del TARGA _____	119
Tabla 28. Supervivencia en función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico _____	121
Tabla 29. Series autópsicas antes de TARGA (a) y después de TARGA (b) _____	132
Tabla 30. LMP en pacientes VIH+ tras introducción de tratamiento TARGA _____	151

ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1. Toxoplasmosis_____	139
Caso clínico 2. Linfoma cerebral primario_____	147
Caso clínico 3. LMP_____	153
Caso clínico 4. Encefalopatía por VIH_____	161
Caso clínico 5. Enfermedad de Chagas_____	164

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
AA	astrocitoma anaplásico
ACV	accidente cerebrovascular
ADC	<i>AIDS dementia complex</i>
ADN	ácido desoxirribonucleico
ADVP	adicto a drogas por vía parenteral
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
APV	amprenavir
ARN	ácido ribonucleico
ART	antirretroviral
ATV	atazanavir
AZT	zidovudina
BHE	barrera hemato-encefálica
CDAV	complejo de demencia asociado al VIH
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CMV	citomegalovirus
CPNCP	carcinoma de pulmón no células pequeñas
CVP	carga viral plasmática
d4T	estavudina
ddC	zalcitabina
ddI	didanosina
DM	diabetes mellitus

DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
EIA	enzimoinmunoanálisis
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
ENF	enfuvirtida
ERC	enfermedad renal crónica
ET	encefalitis toxoplásmica
ETR	etravirina
EVG	elvitegravir
FAR	fármacos antirretrovirales
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FG	filtrado glomerular
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabina
FV	fracaso virológico
GBM	glioblastoma multiforme
GeSIDA	grupo de estudio sobre el SIDA
GRIDS	<i>gay-related immunodeficiency síndrome</i>
hab	habitantes
HIVE	encefalopatía por VIH
HSH	hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres
HTLV	Human T-lymphotropic virus
IDV	indinavir

IF	inhibidores de fusión
InInt	inhibidores de la integrasa
INNTR	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
INTR	inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
ITIAN	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
ITNN	inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
IP	inhibidor de la proteasa
IP/r	inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
LAV	<i>lymphadenopathy-associated virus</i>
LC	linfoma cerebral
LCR	líquido ceforraquídeo
LCP	linfoma cerebral primario
LGP	linfadenopatía generalizada persistente
LMP	leucoencefalopatía multifocal progresiva
LNH	Linfoma No Hodgkin
MAC	Mycobacterium avium complex
MEG	mal estado general
NNRTI	<i>non-nucleoside reverse transcriptasa inhibitor</i>
NRTI	<i>nucleoside reverse transcriptasa inhibitor</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PIC	<i>hiv preintegration complex</i>
PL	punción lumbar
RMN	resonancia magnética nuclear
RT	radioterapia
Sb	sustancia blanca

SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	sistema nervioso central
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i>
SRI	síndrome de reconstitución inmune
TAR	tratamiento antirretroviral
TARGA	tratamiento antirretroviral de gran efectividad
TI	transcriptasa inversa
UDI	usuarios drogas inyectables
UE	Unión Europea
USA	<i>United States of America</i>
VEB	virus de Epstein-Barr
VVZ	virus varicela zoster
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
WB	<i>western blot</i>

MARCO CONCEPTUAL

I. INTRODUCCIÓN

1. Historia de la enfermedad.

Las primeras publicaciones acerca de lo que más adelante se definiría como SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) aparecieron en 1981 a raíz del descubrimiento en varias ciudades de USA de la presencia de infecciones oportunistas y sarcomas de Kaposi en individuos jóvenes y homosexuales. En junio de 1981 se publicaron 5 pacientes de diferentes hospitales de Los Angeles, todos ellos jóvenes y homosexuales, con neumonía por *Pneumocystis jiroveci*¹ y antecedentes de infección por citomegalovirus y candidiasis en mucosas. (Centers of Disease Control, 1981a). En otra serie más amplia de 29 pacientes de Nueva York y California con sarcomas de Kaposi (4 de ellos con antecedentes previos de neumonía por *Pn. jirovecii*), los pacientes presentaban idénticas características epidemiológicas (CDC, 1981b).

La concurrencia de la nueva enfermedad con el antecedente de relaciones homosexuales hizo que inicialmente durante un tiempo se emplease el acrónimo GRID (gay-related immunodeficiency syndrome) para esta nueva entidad. Sin embargo, ya desde el inicio de la enfermedad se evidenció la presencia en otros colectivos con características epidemiológicas diferentes. Masur y col. (1981) describen 11 pacientes con neumonía por *Pn. jirovecii* entre los que no sólo había pacientes homosexuales sino también pacientes no homosexuales adictos a drogas por vías parenteral (ADVP); además observaron la presencia de una alteración de la inmunidad celular sin afectación de la inmunidad humoral. En una amplia serie que incluía 34 pacientes haitianos de diferentes partes de USA con sarcomas de Kaposi e infecciones oportunistas no se demostró la interconurrencia de relaciones homosexuales en ninguno de ellos (Pitchenik y

¹ Previamente denominada neumonía por *Pneumocystis carinii*

col., 1983). La elevada tasa de mortalidad secundaria a causas infecciosas entre la población haitiana residente en USA llevó a la consideración de que este podía ser un factor de riesgo independiente (Moskovitz y col., 1983); sin embargo, Pape y col. (1983) demostraron que el diagnóstico de los primeros casos de SIDA en Haití entre 1978 y 1979 fue simultáneo al realizado en USA, descartando que la etnia haitiana pudiera considerarse un factor de riesgo. El hallazgo de la enfermedad se hizo común también a pacientes con antecedentes de transfusiones o hemofilia (CDC, 1982).

En el Institut Pasteur de Paris se aísla en un paciente con SIDA un retrovirus perteneciente a la familia de los HTLV (*Human T-lymphotropic virus*), denominándose inicialmente LAV (*lymphadenopathy-associated virus*), diferente al resto de los virus aislados hasta ese momento (Barré-Sinoussi y col., 1983). Inicialmente no es aceptado como causa del SIDA por los investigadores del Center of Disease Control, hasta que primero Robert Gallo denominándolo HTLV-III (Gallo y col., 1984), y más tarde Jay A. Levy empleando la denominación de ARV (*AIDS-associated retrovirus*) (Levy y col., 1984), aíslan el virus y reconocen que es el mismo que el aislado previamente en París por el grupo de Luc Montagnier. El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus eligió en 1986 la designación virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) para este virus, que tras el descubrimiento del VIH-2 en Sudáfrica (Guyader y col., 1987) pasó a denominarse VIH-1. Mientras que el VIH-1 se ha dispersado a lo largo del mundo, el VIH-2 está concentrado todavía en África.

Después de la identificación del virus causante del SIDA, los diferentes grupos investigadores se centraron en desarrollar test diagnósticos para detectar la seroconversión. En 1984 se desarrolla y comercializa el primer test diagnóstico de infección por el VIH mediante la detección de anticuerpos por ELISA (Silberner,

1985). También en ese año se identifica el linfocito T CD4⁺ como la principal diana celular del VIH (Klatzmann y col, 1984).

De forma paralela a los avances científicos en la microbiología molecular del VIH y en la epidemiología de la enfermedad, los conocimientos adquiridos en estos campos se trasladan rápidamente al tratamiento de los pacientes. Ya en el mismo año 1984 se dispone del primer inhibidor de la transcriptasa inversa (TI), la zidovudina, que es aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1987. A partir de 1990 se empiezan a comercializar otros antirretrovirales análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN/NRTIs), como la didanosina, la zalcitabina, la estavudina, la lamivudina, el abacavir o la emtricitabina (Pomerantz y Hom, 2003). En el año 1994 se demuestra que el tratamiento con antirretrovirales en el periparto prácticamente hace desaparecer la transmisión vertical del VIH (Connor y col., 1994). En 1995 se comercializa el primer inhibidor de la proteasa (IP), el saquinavir. En 1997 se incorporan al arsenal terapéutico los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINAN/NNRTIs), de forma inicial la nevirapina y posteriormente la delavirdina y el efavirenz. Durante la última década se generan nuevos fármacos pertenecientes a las familias de inhibidores de la TI y especialmente nuevos inhibidores de la proteasa como el fosamprenavir, el lopinavir, el tipranavir y el atazanavir. No es hasta el año 2002 cuando aparece el primer miembro de una nueva familia terapéutica, el inhibidor de la fusión enfuvirtida (Lalezari y col., 2003). El año 2007 marca la llegada de una nueva generación de compuestos: darunavir, un inhibidor de la proteasa; raltegravir, un inhibidor de la integrasa, y maraviroc, el primer antagonista del correceptor CCR5. Así, en apenas 20 años, se han desarrollado 23 principios activos contra la infección por el VIH en un área de las enfermedades infecciosas, la virología, en la que apenas se disponía previamente de medicación eficaz.

Pero, además del desarrollo de fármacos, el tratamiento de la infección por el VIH ha marcado por una serie de hitos que representan auténticas revoluciones terapéuticas. El primer gran objetivo se alcanza en el año 1996 cuando se implanta la combinación de 3 fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH. Nace así el HAART (*high active antirretroviral therapy*) o TARGA (*terapia antirretroviral de gran actividad*), que cambia drásticamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes seropositivos. A partir de entonces, el SIDA empieza a dejar de ser una condena a muerte para transformarse en una enfermedad crónica. Las sucesivas y mejoradas combinaciones de antirretrovirales han conseguido que en la actualidad la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH se aproxime a la de los individuos no infectados. Además, el tratamiento antirretroviral no sólo controla la replicación viral, sino que consigue reconstituir el sistema inmunitario devastado por el VIH, lo que parecía un logro inalcanzable.

El SIDA representa, por tanto, el primer gran paradigma que ilustra la capacidad de la medicina y la biología modernas para progresar rápidamente en el conocimiento, el tratamiento y el control de una nueva enfermedad. Es importante señalar que la investigación sobre el VIH ha actuado, además, como «locomotora científica» en muchas otras áreas de la biomedicina aparentemente no relacionadas, como la oncología, el estudio de las enfermedades inflamatorias y, en particular, la inmunología y la patogenia de otras enfermedades infecciosas.

No hay que olvidar, sin embargo, que el SIDA marca también los límites de esta historia de éxitos con tres fracasos importantes. En primer lugar, el hecho de que a pesar de conocer los mecanismos de transmisión no se ha podido evitar la propagación de la epidemia. En segundo lugar, la limitación esencial del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que es incapaz de erradicar el VIH del organismo, lo que

obliga a un tratamiento durante toda la vida del paciente con los efectos secundarios asociados a largo plazo. Por último, y no menos importante, el hecho de no disponer de una vacuna preventiva eficaz contra el VIH.

2. Epidemiología

2.1 Situación epidemiológica mundial

El SIDA ha producido ya más de 25 millones de muertes en menos de 30 años. Algunos estudios longitudinales (Todd y col., 2007) indican que, en ausencia del tratamiento antirretroviral, la mediana neta estimada del tiempo de supervivencia después de haber contraído la infección por el VIH son 11 años, en vez de los nueve años estimados en años previos (ONUSIDA, 2008)

A escala mundial, la epidemia por VIH se ha estabilizado, pero los niveles de nuevas infecciones y de fallecimientos por el SIDA siguen siendo inaceptablemente altos. Se estima que 35,3 (32,2-38,8) millones de personas vivían en todo el mundo con el VIH en 2012. El número anual de nuevas infecciones por el VIH disminuyó de 3,0 millones (2,6 millones–3,5 millones) en 2001 a 2,7 millones (2,2 millones–3,2 millones) en 2007, y 2,3 millones (1,9 millones - 2,7 millones) en 2012. Esta cifra constituye la cantidad más baja de nuevas infecciones por año desde la segunda mitad de los años 90; entonces se registraban aproximadamente 3,5 millones de nuevas infecciones al año (ONUSIDA, 2013). Entre 2001 y 2012, el índice de infecciones por el VIH descendió en más de un 50 % en 26 países, y entre un 25% y un 49 % en otros 17 países. 1,6 (1,4–1,9) millones de personas fallecieron en 2012 a causa del SIDA, en comparación a los 2,3 (2,1–2,6) millones de personas que habían fallecido en 2005.

Mientras que el porcentaje de personas que viven con el VIH se ha estabilizado a partir de 2000, el número total de personas que viven con el VIH ha ido aumentando de manera uniforme (figura 1) debido a las nuevas infecciones que ocurren cada año, a los tratamientos que prolongan la vida y a que las nuevas infecciones aún superan en número a los fallecimientos provocados por el SIDA (ONUSIDA, 2013).

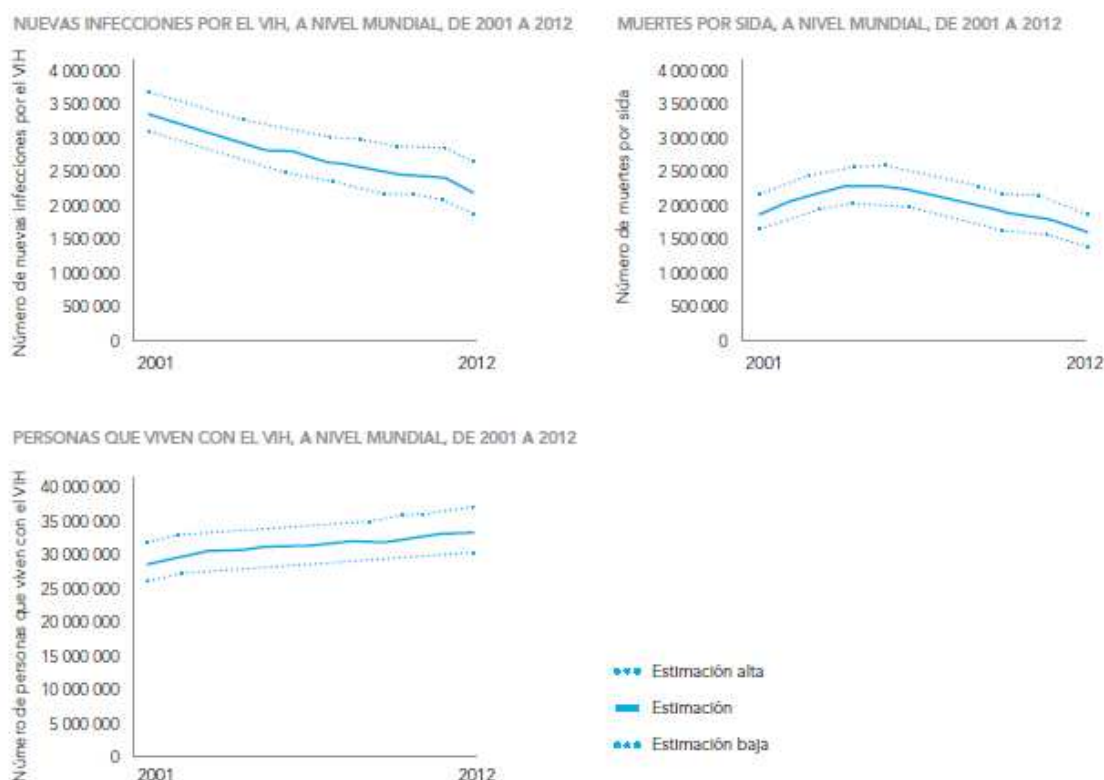


Figura 1. Número de personas que viven con el VIH, nuevas infecciones por el VIH y muertes relacionadas con el SIDA, de 2001 a 2012, a nivel mundial. *Fuente: ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del SIDA 2013.*

África meridional continúa soportando una parte desproporcionada de la carga mundial de infección por el VIH. En 2007, el 35% de las infecciones por el VIH y el 36% de los fallecimientos por SIDA se produjeron en esa subregión. En conjunto, el

África subsahariana alberga a dos tercios de todas las personas que viven con el VIH. (figura 2).

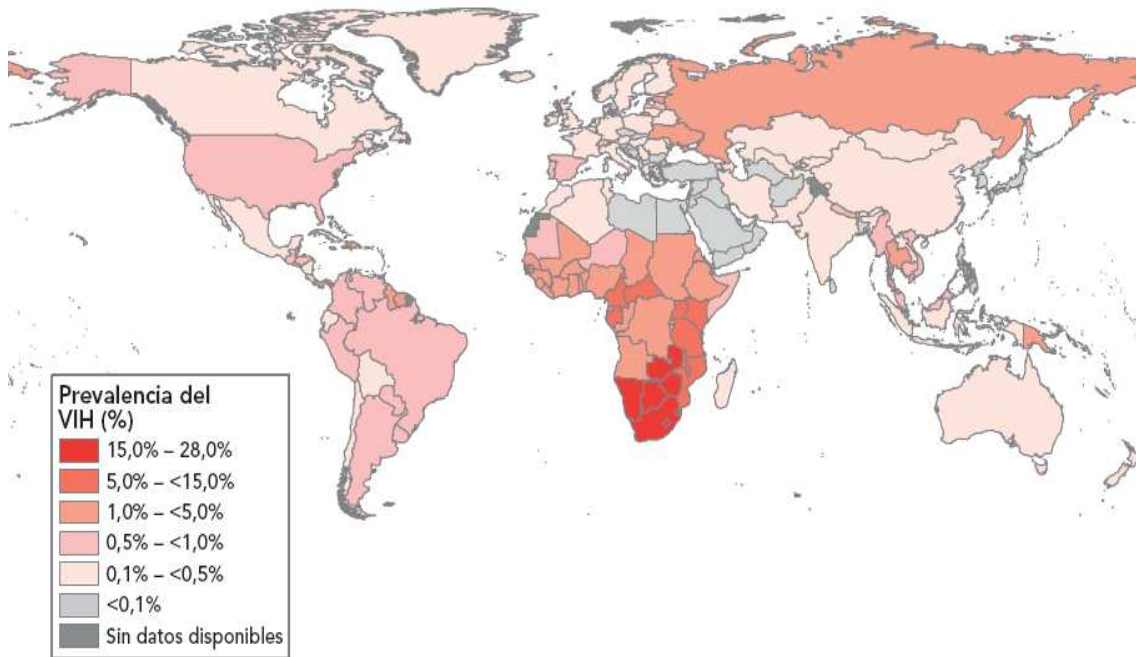


Figura 2. Distribución demográfica mundial de la prevalencia del VIH en la población. *Fuente: ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2008.*

Las mujeres representan la mitad de las personas que viven con el VIH en todo el mundo, y más del 60% de las infecciones por el VIH en África subsahariana. Durante los últimos 10 años, la proporción de mujeres entre personas que viven con el VIH ha permanecido estable a nivel mundial, pero ha crecido en muchas regiones. Los jóvenes entre 15 y 24 años representan el 45% estimado de las nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo (ONUSIDA, 2008).

A nivel mundial, el número de niños menores de 15 años que viven con el VIH aumentó de 1,6 millones (1,4 millones–2,1 millones) en 2001 a 2,0 millones (1,9

millones–2,3 millones) en 2007 (figura 3) (ONUSIDA, 2008). El número anual de nuevas infecciones en los niños en 2012 fue 260.000 (230.000-320.000), un 35 % menor que en 2009 (figura 4). De 2001 a 2012, las nuevas infecciones por el VIH en los niños disminuyeron un 52 % (ONUSIDA, 2013). Casi el 90% de los niños infectados por el VIH vive en el África subsahariana. En los países más afectados (como Botswana o Zimbabwe), el VIH es la razón subyacente de más de un tercio de todos los fallecimientos de niños menores de cinco años (Mason, 2006). Las nuevas infecciones en niños alcanzaron un punto máximo entre 2000 y 2002. Sin embargo, entre 2009 y 2012 se evitó que más de 670.000 niños contrajeran la infección por el VIH. Esta disminución en la incidencia de infección por VIH en niños se debe principalmente a la estabilización de la prevalencia del VIH entre las mujeres en general y a la cobertura cada vez más amplia de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, ya que hasta diciembre de 2012 más de 900.000 mujeres embarazadas que vivían con el VIH a escala mundial habían recibido profilaxis o tratamiento antirretroviral. Sin embargo, aún queda lejos el objetivo de reducir el número de nuevas infecciones en los niños en, al menos, un 90 % para el 2015, tal como se había establecido en el 2009 en los programas de prevención a nivel mundial (figura 4) (ONUSIDA, 2013).

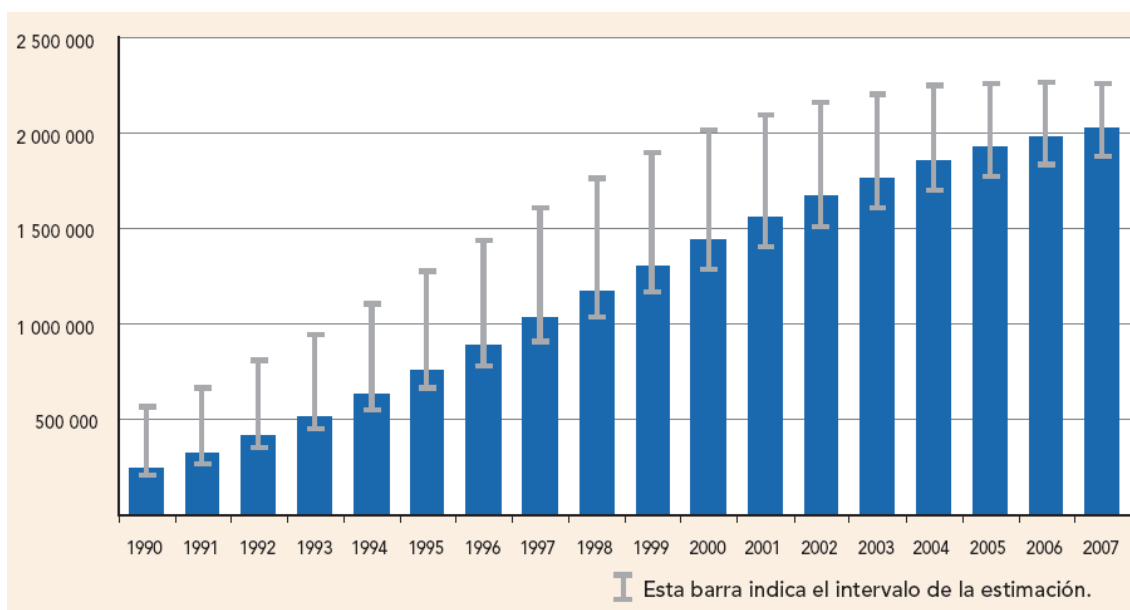


Figura 3. Niños que viven con VIH en el mundo. *Fuente: ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2008.*

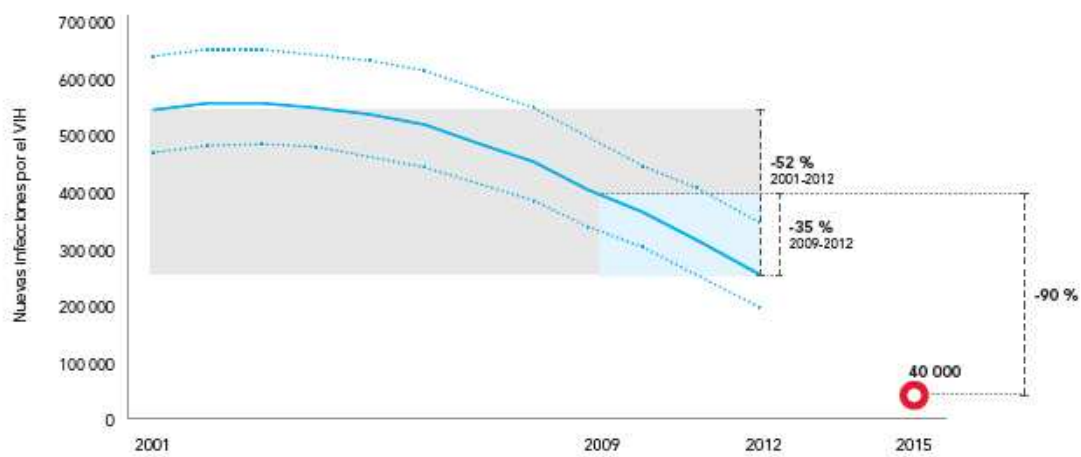


Figura 4. Nuevas infecciones por el VIH de 2001 a 2012 en la población infantil y objetivo para 2015. *Fuente: ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del SIDA 2013.*

2.2 Situación epidemiológica en Europa

Según datos del European Centre for the Epidemiological Monitoring of HIV/AIDS, en 2006 se diagnosticaron 86.912 nuevos casos de infección por HIV en 50 de los 53 países que comprende la región europea en la OMS (111,1 casos/1.000.000 hab.). La mayor parte de estos casos fueron diagnosticados en los países del Este de Europa (59.866 casos comprendiendo el 69 % del total), aproximadamente un cuarto (25.241) en los países del Oeste, y un 2% (1.805 casos) en Centroeuropa. Un total de 26.220 casos (30 %) fueron diagnosticados en la Unión Europea (67,2/1.000.000 hab.). En ese mismo año, 13.199 casos de SIDA se diagnosticaron en 50 de los 53 países de la región europea de la OMS; 6.720 correspondían a países de la UE, representando una incidencia de 13,7/1.000.000. Aunque se diagnosticaron mayor número de casos de SIDA en los países del Oeste de Europa (6.462) que en el Este (6.208), la incidencia fue menor en el Oeste (15,9/1.000.000 hab. comparado a 25,0/1.000.000 hab.). El número y la incidencia de SIDA permanecían bajos en Centroeuropa (530 casos con una incidencia de 2,8/1.000.000). En los países del Este de Europa la incidencia de SIDA ha continuado aumentand, de 2,9/1.000.000 en 1999 a 24,9/1.000.000 en 2006, siendo la incidencia más elevada en la región europea. Por el contrario, la incidencia en los países del centro y oeste de Europa así como en la UE ha disminuido desde 1999 casi en un 50 %. Los datos se muestran en la figura 5 (European Centre for the Epidemiological Monitoring of HIV/AIDS, 2007)

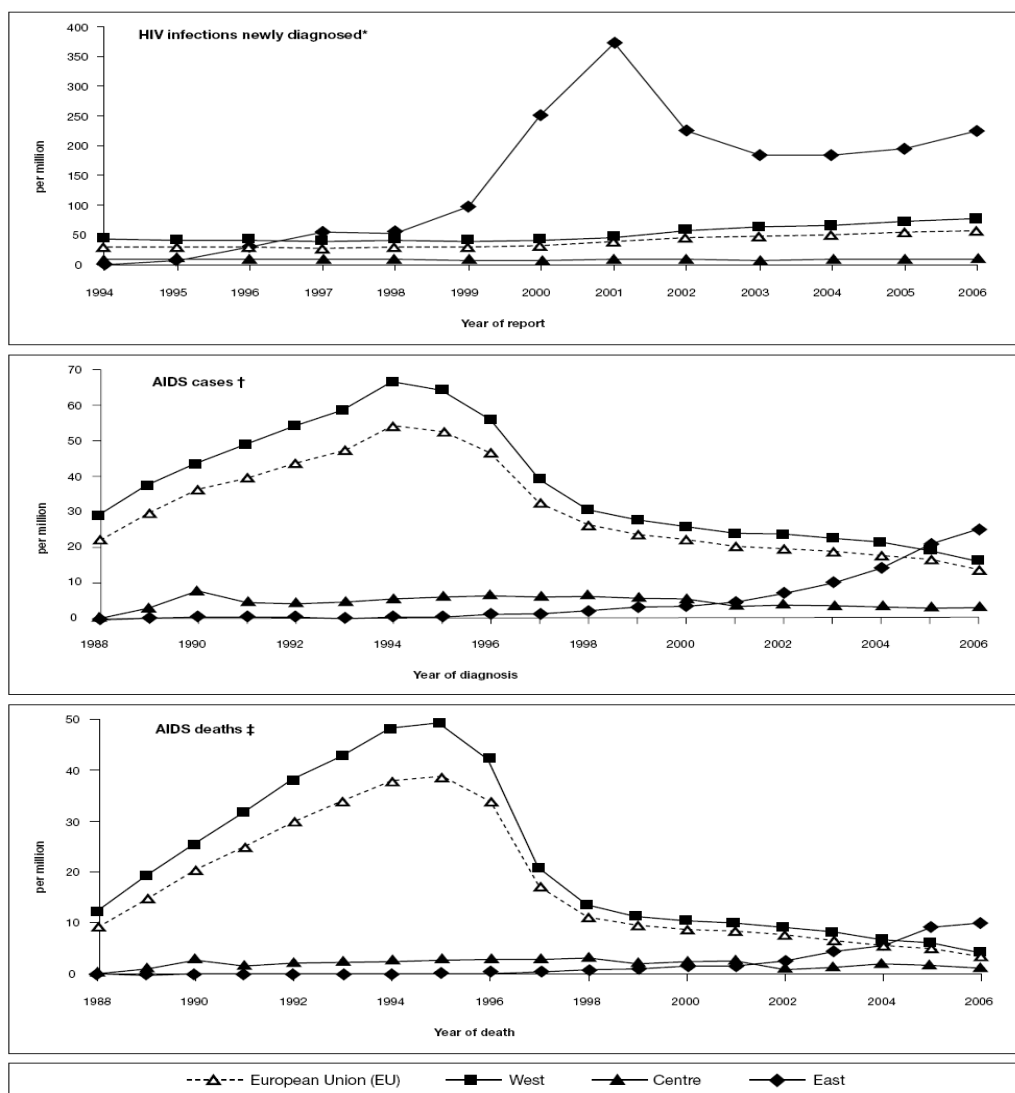


Figura 5. Nuevas infecciones por VIH, casos de SIDA y muertes por SIDA (1998-2006) según áreas geográficas, en la región europea de la OMS, datos reportados hasta el 31 de diciembre de 2006. Fuente: *European Centre for the Epidemiological Monitoring of HIV/AIDS; WHO and UNAIDS Collaborating Centre on HIV/AIDS. HIV / AIDS Surveillance in Europe. End year report 2006. 2007, n° 75.*

En los últimos datos publicados en la encuesta epidemiológica realizada en 2011, 28.038 nuevos diagnósticos de infección por el VIH fueron descritos por 29 países de la UE, con una tasa de 5,7 casos/100.000 habitantes (las tasas más elevadas pertenecen a Estonia con 27,3 y Letonia con 13,4), muy similar los 6,5 casos /100.000

hab. de 2004. En los últimos años ha habido un cambio en la vía de transmisión, siendo actualmente los hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres (HSH) la vía más importante de adquisición, representando el 39 % de las nuevas infecciones (lo que ha supuesto un incremento del 33 % desde 2004), desplazando a la vía heterosexual (36 % de nuevas infecciones) como vía de transmisión más frecuente; la adicción a drogas por vía parenteral supone el 5 % de los casos (figura 6). El número de casos de SIDA ha disminuido de 1,9 casos /100.000 habitantes en 2004 a 1,2 casos /100.000 habitantes en 2010, correspondiendo las tasas más elevadas a Letonia (4,8), Portugal (2,8) y España (1,8) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012).

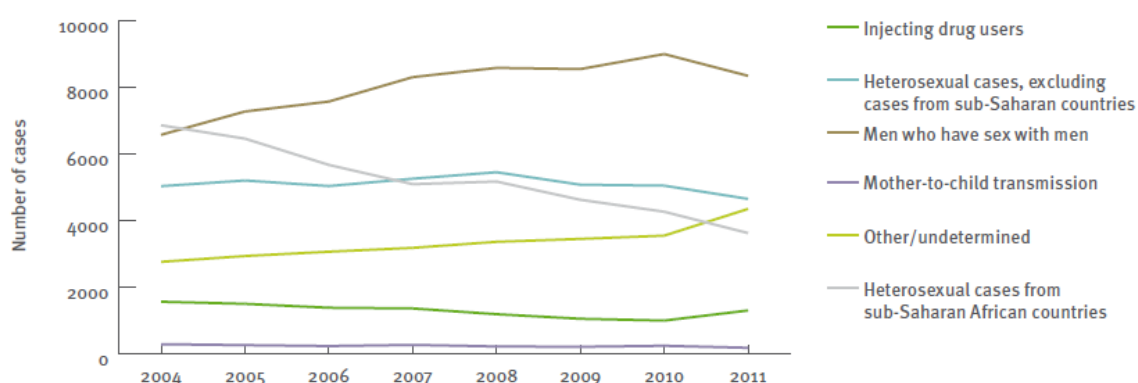


Figura 6. Número de nuevos casos de infección por VIH según vía de transmisión en países de la UE/UEE, 2001-2011. *Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control; WHO Regional Office for Europe. HIV /AIDS surveillance in Europe 2011. Stockholm. ECDC; 2012.*

2.3 Situación epidemiológica en España

Desde el inicio de la epidemia, en España se han notificado un total de 83.171 casos de SIDA hasta el último informe del registro nacional de SIDA publicado en 2013. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de SIDA ha experimentado un progresivo declive, con una disminución del

85 % desde 1996 hasta 2012 (figura 7); con respecto al 2011, en el año 2012 los casos descendieron un 5 %, principalmente por el descenso continuado en la transmisión UDI (16 %) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013).

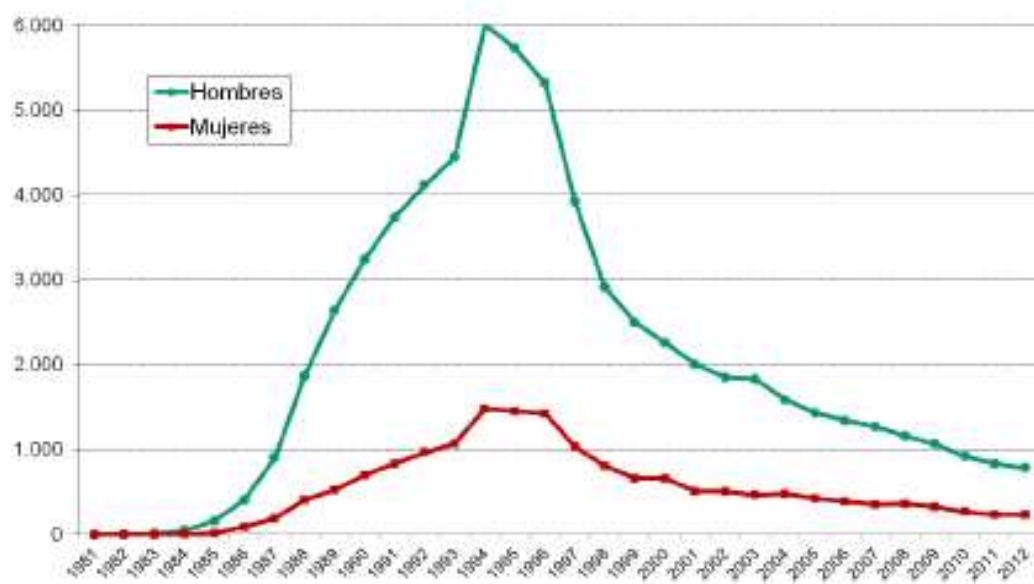


Figura 7. Incidencia anual de SIDA en España por sexo corregida por retraso en la notificación.
Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro Nacional de Casos de SIDA. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2013

En el año 2012 se notificaron 3.210 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 8,5/100.000 hab. El 85 % eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente (51 %), seguida de la heterosexual (31 %), y la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas (UDI) representó el 5 % (figura 8). El 35 % de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. Se aprecian diferentes tendencias en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH según mecanismo de transmisión: la tendencia es descendente en UDI (10,2

/1.000.000 hab en 2007 frente a 4,5/1.000.000 en 2011), en la transmisión heterosexual las tasas tienden a estabilizarse (sobre todo teniendo en cuenta el retraso en la notificación), y aumentan claramente los nuevos diagnósticos en HSH (93,1/ 1.000.000 habitantes varones en 2007 frente a 109,4/1.000.000 en 2011) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013).

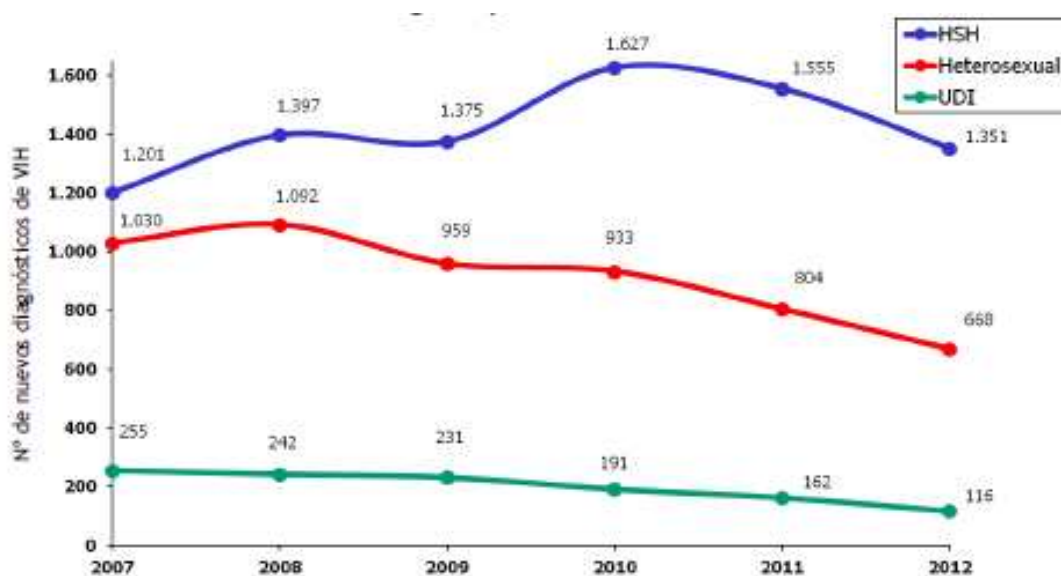


Figura 8. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH anuales por categoría de transmisión. Datos de 11 CC AA (Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Navarra, y País Vasco). Periodos 2007-2012. Datos no corregidos por retraso en la notificación. *Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro Nacional de Casos de SIDA. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2013.*

Hasta 1997 la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no era España estuvo por debajo del 3 %. A partir de 1998 esta cifra ha ido subiendo progresivamente hasta alcanzar el 31 % en 2009. En el año 2012, el 35 % de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países; el 45 % procedían de Latinoamérica, y el 31 % de países de África. Cabe destacar que,

en el caso de las mujeres, más del 60 % de los nuevos diagnósticos se produjeron en pacientes de origen no español. En el último quinquenio, la tuberculosis de cualquier localización siguió siendo evento definidor de SIDA más frecuente (*AIDS-defining event*), afectando al 26 % de los casos; le sigue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (24 %) y la candidiasis esofágica (13 %) (figura 9).

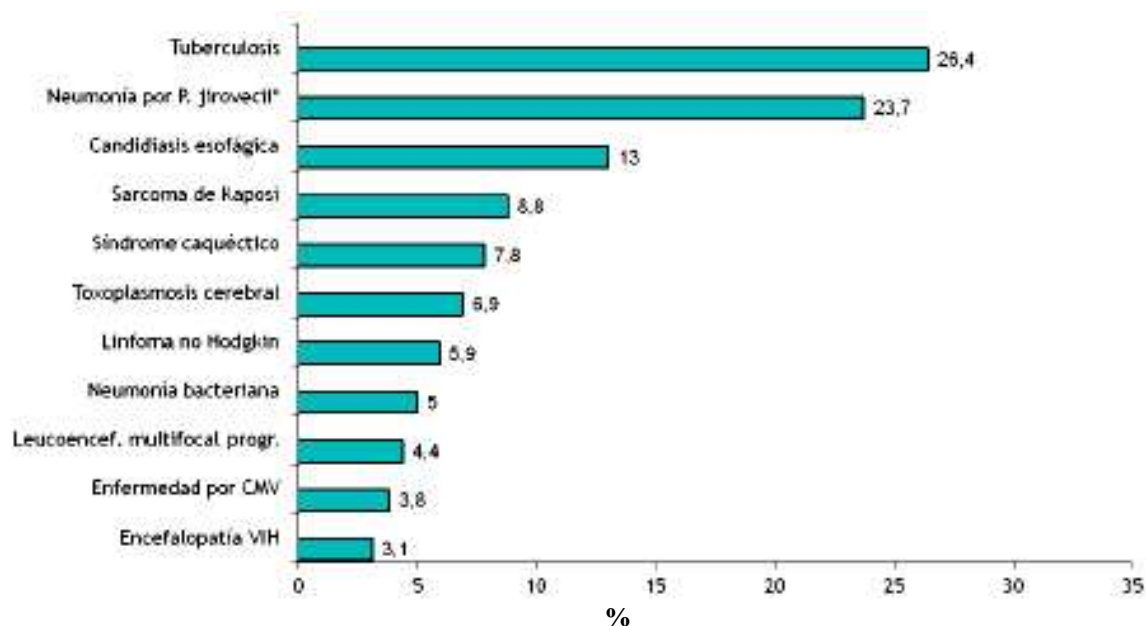


Figura 9. Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España en el periodo 2008-2012. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro Nacional de Casos de SIDA. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2013.

En conclusión, las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en nuestro país son similares a las de otros países de Europa occidental. Aunque ralentizada en los últimos años, continúa la tendencia descendente de los nuevos casos de SIDA iniciada tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad a mediados de la década de 1990. La transmisión entre HSH es ya la categoría mayoritaria, y su influencia crece año a año, así como el peso específico de las personas de otros países, que suponen una parte relevante de los nuevos diagnósticos.

3. Biología del VIH

El VIH consta de una molécula de ARN que contiene 9 genes diferentes encargados de codificar 15 proteínas. En el proceso de infección celular, el ARN precisa invadir la célula mediante la interacción específica de las proteínas receptoras de membrana gp120 y gp41, que conforman una unidad funcional. La unión de estas proteínas de membrana con los receptores CD4 favorece la interacción del virión con unas proteínas quimiorreceptoras presentes en la célula diana que funcionan como correceptores (Kwong y col., 1999). Esta unión de la glicoproteína gp120 y el receptor CD4 produce un cambio conformacional en la proteína gp41, que favorece la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula huésped y la liberación del núcleo viral en el interior de la célula infectada mediante un mecanismo de endocitosis (Chan y Kim, 1998).

Habitualmente el virus se inactiva en endosomas durante un periodo de tiempo determinado. Sin embargo, en las células dendríticas submucosas encargadas de presentar antígenos a las células T, la expresión de determinadas estructuras de membrana que han sido denominadas DC-SING (Geijtenbeek y col., 2000) evita la fusión del virión internalizándolo en un compartimento intracitoplasmático y presentándolo posteriormente a las células T en los órganos linfáticos (Kwon y col., 2002), actuando a modo de “caballo de troya” al facilitar la diseminación viral.

En el citoplasma celular, tras la liberación del material viral y de las proteínas de unión necesarias para la integración del ARN, se produce la conversión del ARN en ADN viral mediante la transcriptasa inversa. El complejo resultante denominado PIC (*HIV preintegration complex*) (Dismuke y Aiken, 2006), se encuentra formado por el

ADN viral neoformado y diversas proteínas (integrasa, matriz, transcriptasa inversa, *Vpr* y una proteína de unión al DNA o HGM1-Y) (figura 10); este complejo viral es transportado hasta el núcleo a través de microtúbulos intracitoplasmáticos (McDonald y col., 2002). La integración del DNA viral en el DNA del huésped está mediada por la integrasa y la proteína *HGM (Y)*, convirtiéndose en un provirus funcional.

La integración del ADN viral en el huésped puede conducir a formas activas o latentes. La latencia viral en la expresión determina el fracaso de terapias antirretrovirales. La integración en heterocromatina funcionalmente reprimida, la diferente disponibilidad de factores de activación o la ausencia de expresión de la proteína *tat* pueden causar la latencia viral (Jordan y col., 2001). La presencia de elementos promotores (*TATA-box*, *lnt*) ayuda a situar la RNA-polimerasa en el lugar preciso de iniciación de la replicación. La unión de la proteína *tat* y la ciclina CDK9 aumenta la tasa de expresión del genoma viral (Wei y col., 1998). Por otro lado, la proteína *rev* ayuda a transportar el ARN mensajero resultado de la transcripción al citoplasma celular (Cullen, 1998) para iniciar la formación de proteínas reguladoras.

En la replicación viral la proteína *nef* ejerce un papel de vital importancia, modificando el microambiente celular para favorecer la transcripción viral (Glushakova y col., 2001). Además, prolonga la supervivencia de la célula infectada al disminuir la expresión de CD4 en la superficie celular, inhibiendo la apoptosis al actuar sobre la proteína supresora *p53* e induciendo fenómenos apoptóticos en células T citotóxicas que potencialmente podrían actuar sobre la célula infectada (Greenway y col., 2002).

Los viriones se ensamblan en el citoplasma celular y son expulsados mediante mecanismos de exocitosis en regiones concretas de la membrana celular del huésped, adquiriendo membranas ricas en colesterol y favoreciendo así la estabilidad del virus y su capacidad para infectar nuevas células.

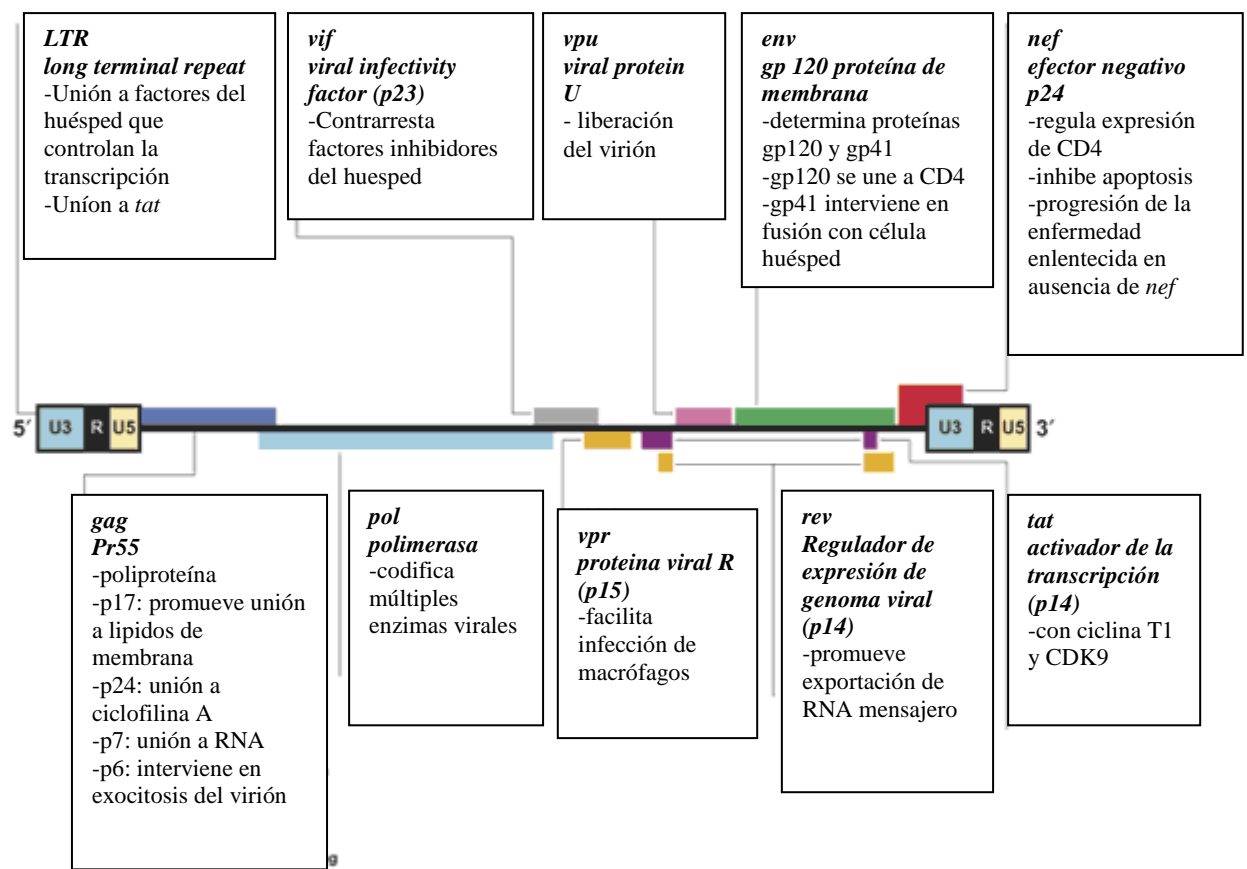


Figura 10. Principales proteínas virales detallando sus funciones.

4. Infección por el VIH

4.1 Adquisición de la enfermedad

El mecanismo de contagio y el mecanismo de exposición relacionado es determinante para la infección por el VIH. Prácticamente el 100 % de los pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas de un donante VIH + fueron infectados (Msellatti y col., 1990). La exposición a través de la mucosa rectal presenta índices de infección mayores que la mucosa vaginal, especialmente cuando coexisten lesiones o úlceras inflamatorias (lo que explica el alto índice de contagio en las relaciones homosexuales).

El tamaño del inóculo y la carga viral en la persona previamente infectada juegan un papel importante en la posibilidad de contagio a través de pinchazos accidentales, contactos sexuales y en la transmisión madre-hijo.

La susceptibilidad de la célula invadida por el VIH se regula por los receptores de membrana CD4, y por los correceptores CCR-5 (presentes en macrófagos y células T CD4 jóvenes) y CXCR4 (en linfocitos T CD4 jóvenes y maduras). La afinidad de la glicoproteína de membrana gp120 por un determinado correceptor determina el tropismo del virus por un subgrupo celular. Se distinguen virus con tropismo T en los que la gp120 tiene preferencia por el correceptor CXCR4, y virus con tropismo M que infectaría a macrófagos que poseen el correceptor CCR-5. La presencia de una mutación específica consistente en una delección en el alelo que determina a la proteína CCR-5 condiciona la ausencia de expresión de esta proteína en la superficie celular y un mecanismo de protección frente a la infección por el VIH. (Salkowitz y col., 2001); los individuos homocigóticos para esta mutación (1 % de la población caucásica) son resistentes a la infección por el VIH, mientras que individuos heterocigóticos (20 % de población caucásica) presentan una progresión más lenta de la enfermedad. (Liu y col., 1996).

La infección aguda por el VIH se manifiesta como un cuadro febril con diseminación del virus en la sangre, el SNC y el sistema linfático. La infección inicial se produce a través de la infección de los linfocitos T CD4+. Posteriormente la infección es controlada por los linfocitos T CD8+ citotóxicos, disminuyendo los niveles de carga viral en la sangre, lo que coincide con la aparición de los anticuerpos anti-VIH. Sin embargo, la supresión de la replicación viral sólo excepcionalmente se consigue; esto se explica tanto por la capacidad viral de presentar mutaciones y eludir la neutralización por parte de los linfocitos T CD8+, como por la disfunción de los propios linfocitos T

CD8+ y la disminución de su capacidad lítica. La replicación viral entra en un estado de latencia (*steady-state*) en los pacientes sin tratamiento antirretroviral que depende de las características del huésped y la heterogeneidad replicativa del virus. Aunque los anticuerpos anti-HIV funcionan como factor neutralizante, el virus puede cambiar su conformación tridimensional y eludir las defensas del huésped (Wei y col., 2003). Algunos grupos celulares (linfocitos T, células del tracto genitourinario, poblaciones de macrófagos del SNC) funcionan como reservorios potenciales de la infección y pueden permanecer durante largos periodos de tiempo inactivadas pero infectadas por el VIH (Harrold y col., 2002).

4.2 Influencia en el sistema inmunológico

La disminución progresiva de los linfocitos T CD4+ ocurre en prácticamente todos los casos de infección por VIH no tratada. El recuento de células T CD4+ es una medida de la competencia inmunológica del paciente y desde el inicio de la pandemia mundial ha servido como índice predictivo del riesgo de infecciones oportunistas (Masur y col., 1989). La linfadenopatía generalizada inicial que se presenta en muchos pacientes infectados es el resultado de la acumulación de las células T CD4+ infectadas en los ganglios linfáticos. Conforme avanza la enfermedad, se va produciendo una disminución progresiva en el recuento de linfocitos T CD4+.

Tanto la respuesta inmune celular como humoral presentan durante la infección por el VIH una paradójica combinación de hiperactivación y disminución de su respuesta y actividad. Las células T CD8+, responsables en circunstancias normales de la respuesta citolítica a las infecciones, presentan un aumento de sus niveles durante los primeros estadios de la infección, si bien no son funcionalmente normales por diversas

alteraciones fenotípicas (Zhang y col., 2003); aunque inicialmente sí contribuyen al control temporal de la replicación de los niveles plasmáticos del VIH, en las fases finales de la enfermedad se produce una drástica disminución de los niveles de estas células, coincidiendo con la disminución de todos los subtipos de linfocitos T.

La hiperactivación de la respuesta inmune humoral se manifiesta con una hiperglobulinemia policlonal, hiperreactividad de los linfocitos B y aumento de los anticuerpos en sangre; este aumento de la activación de los linfocitos B se ha relacionado con el aumento de la incidencia de linfomas (Martínez-Maza y Breen, 2002).

La infección por el VIH no sólo produce una grave inmunodeficiencia sino que además condiciona una contradictoria activación del sistema inmune, que se manifiesta por el aumento de expresión de marcadores de activación en sangre periférica tanto de células T como de células B (que a su vez suelen encontrarse en fases activadas del ciclo celular), como por el incremento de citoquinas inflamatorias. Los niveles plasmáticos de interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α) y la proteína CD38 (proteína de membrana de los linfocitos T CD4+) son marcadores de activación inmune que se encuentran elevados en los pacientes con infección por VIH (Bouscarat y col., 1996). El tratamiento antirretroviral disminuye los indicadores de activación inmune (Tilling y col., 2002; Brazille y col., 2003), confirmando la correlación existente entre el estado de replicación viral y la hiperactivación inmune.

A pesar de la hiperactivación del sistema inmune tras la infección, el VIH consigue neutralizar el aumento de anticuerpos mediante mutaciones o cambios conformacionales que alteran los antígenos diana (Wei y col., 2003). La respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T CD4+ se encuentra alterada desde las primeras fases de la enfermedad. La disminución de linfocitos T CD4+ es de causa

multifactorial, influyendo durante las primeras fases de la enfermedad el secuestro en los órganos linfoides, y posteriormente un aumento de la destrucción por mecanismos de muerte programada y disminución de la producción a nivel de la médula ósea. El tratamiento antirretroviral puede restaurar la replicación de linfocitos T CD4+, especialmente si se instaura en fases precoces de la enfermedad (Rosenberg y col., 2000).

4.3 Deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad

La tasa de progresión de la enfermedad es muy variable, desde individuos que presentan rápidamente infecciones oportunistas y fallecen en el periodo de meses hasta otros pacientes (*long-term nonprogressors*) que mantienen niveles de linfocitos T CD4+ normales durante largos periodos de tiempo sin tratamiento antirretroviral, representando estos últimos no más del 5 % de los pacientes infectados.

El nivel de VIH en plasma es una de los factores de progresión más usados (Mellors y col., 1996). La determinación combinada de la carga viral plasmática y los niveles de linfocitos T CD4+ han demostrado proporcionar más información pronóstica que cualquier de estos factores por separado (figura 11). También son empleados para determinar la efectividad de las terapias antirretrovirales: la disminución 0,5-log en la carga viral se ha asociado con un 30 % de disminución en el riesgo de progresión clínica, mientras que cada incremento del 10 % en el recuento de células T CD4+ se ha asociado con una reducción del 15 % en el riesgo de progresión (EMEI, 2014)

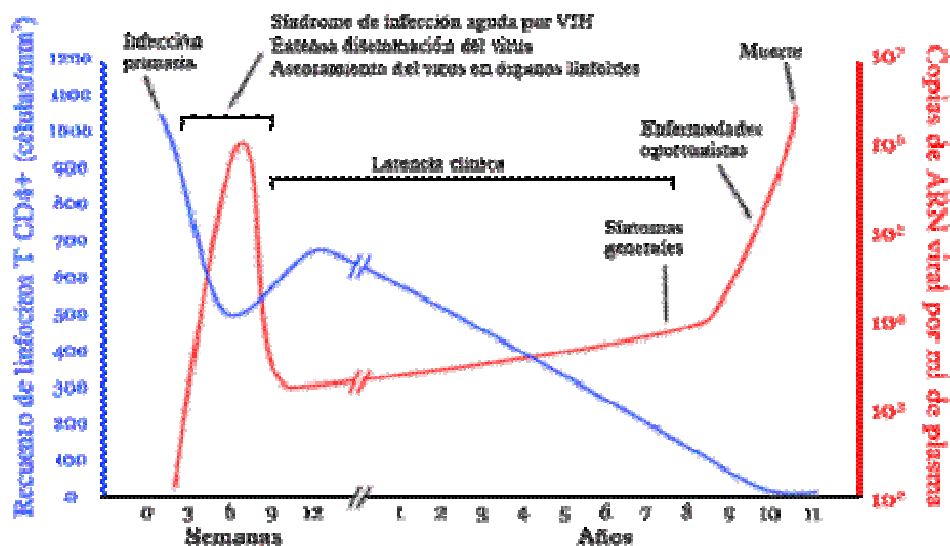


Figura 11. Curso clínico de los marcadores CD4+ y CVP durante la infección por VIH. *Fuente: Cuantificación de la carga viral de VIH. Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI). [Internet].*

Sin embargo, puede existir progresión de la enfermedad con niveles de ARN viral plasmático bajos; la heterogeneidad viral puede explicar este fenómeno. Cambios en la configuración de correceptores como el CXR4 necesarios para la infección celular también se ha comprobado que pueden estar asociados con aceleración en la progresión de la enfermedad. Factores genéticos relacionados con el huésped también influyen en la virulencia de la progresión de la enfermedad, especialmente mutaciones en los genes que determinan las proteínas de membrana CCR5 y CCR2, que actúan como correceptores para la infección celular. La edad ha demostrado ser un factor determinante en la progresión de la enfermedad, posiblemente en relación con la depleción de las células T CD8+ (Kalayjian y col., 2003).

5. Neurotropismo del VIH

Las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el VIH ocurren varios años después de la seroconversión y coinciden con los aumentos de carga viral y el avance de los fenómenos de inmunosupresión. La forma más grave de daño tisular asociado al VIH tiene lugar en el cerebro. La ausencia de mecanismos innatos de control de infecciones virales y de inmunidad adaptada permiten que la replicación viral pueda ocurrir en el cerebro, produciéndose una encefalopatía metabólica como consecuencia de una incontrolada infección de los macrófagos y la microglía perivascular y su activación inmune (Anderson y col., 2002). El descenso de los niveles de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm³ ocasiona no sólo un incremento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas sino también el daño tisular inducido por el propio virus, relacionado especialmente con la demencia asociada al VIH.

Tal como se ha descrito previamente, el VIH presenta una afinidad selectiva mediada por la proteína de membrana gp120 según la presencia de distintos correceptores en la célula huésped, distinguiendo entre virus con tropismo T o M según invadan a linfocitos T o macrófagos. En el cerebro de los pacientes infectados predominan los virus con tropismo M (Brew y col., 1996). La entrada del virus en el SNC durante la seroconversión viene marcada por una meningoencefalitis que suele ser autolimitada (Newton y col., 2002).

En la mayor parte de los pacientes la barrera hemato-encefálica (BHE) permanece relativamente íntegra impidiendo la entrada del virus en el SNC hasta estadios avanzados de la enfermedad. Varios mecanismos se han propuesto para explicar la entrada del VIH en el SNC a través de la BHE. El mecanismo más aceptado

consiste en la entrada de los virus a través de macrófagos infectados evitando así los sistemas de defensa inmunológica; tras entrar en el SNC los macrófagos secretarían factores inflamatorios alterando la BHE y perpetuando la inflamación cerebral y la entrada viral; a este modelo se le denominó inicialmente modelo del caballo de Troya (Peluso y col., 1985). Otros modelos proponen la entrada directa del VIH, bien a través de fenómenos de transcitosis a través de la BHE (Banks y col., 1998), por infección directa de los astrocitos y células endoteliales que conforman la BHE (An y col., 1999), e incluso a través del plexo coroideo (Burkala y col., 2004).

La microglía y los macrófagos perivasculares constituyen el principal reservorio del virus en el cerebro. En circunstancias normales estas células se encargan de secretar factores tróficos que mantienen la homeostasis cerebral. En el seno de la infección viral se secretan factores neurotóxicos que contribuyen a la encefalopatía asociada al VIH (Elkabes y col., 1996). En estudios *in vitro* se ha objetivado que las células del SNC también están expuestas al efecto de las proteínas virales liberadas durante el proceso de infección, especialmente a la acción de la proteína de membrana gp120 (Barks y col., 1997), *vpr* (Piller y col., 1998) y *tat* (Cheng y col., 1998). De forma especial, los astrocitos pueden infectarse por las partículas virales y servir como reservorio viral (Messam y Major, 2000), contribuyendo posteriormente a la neuropatogénesis viral al liberar sustancias neurocitotóxicas como el glutamato (Fine y col., 1996) o el óxido nitroso (Hori y col., 1999).

La demencia asociada al VIH es la manifestación final de los mecanismos de lesión tisular a nivel de SNC. Se produce como resultado del daño neuronal secundario a los mecanismos previamente descritos. La muerte neuronal por apoptosis es el resultado acumulativo de múltiples insultos neuronales desde los macrófagos activados, la desregulación astrocitaria y las virotoxinas (Gray y col., 2000).

6. Tratamiento de la infección por VIH

6.1 Historia

Durante los últimos 20 años el tratamiento del SIDA ha experimentado un avance rápido y efectivo, desarrollándose múltiples líneas de tratamiento para combatir la epidemia. Después de evidenciarse la mejoría de la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada comparada con placebo (Fischl y col., 1987), el tratamiento con AZT (zidovudina) fue aprobado en 1987 por la FDA en adultos con infección por VIH y enfermedad avanzada, y en 1990 en la población pediátrica y en pacientes con enfermedad menos avanzada. Sin embargo, en estudios posteriores se evidenció que el beneficio terapéutico que presentaban los pacientes en tratamiento con AZT en monoterapia era mínimo (Concorde Coordinating Committee, 1994).

Entre 1991 y 1994 se aprobaron diferentes análogos nucleósidos con resultados similares, como ddC (zalcitabina), ddI (didanosina) y d4T (estavudina), que apenas tuvieron impacto en las tasas de mortalidad; durante estos años el principal progreso en el tratamiento consistió en la eficacia de los fármacos antiinfecciosos en la prevención y tratamiento de las enfermedades oportunistas, como el ganciclovir (infección por CMV), cotrimoxazol y pentamidina (tratamiento y prevención de neumonía por *Pn. jiroveci*), o fluconazol (tratamiento de infecciones fúngicas).

En 1996 se publicaron los primeros estudios que demostraron la mayor eficacia del tratamiento con dos análogos nucleósidos que el tratamiento en monoterapia (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer y col., 1996). Además en este mismo año se aprobó por parte de la FDA el tratamiento con los inhibidores de la proteasa, un nuevo grupo de fármacos con un mecanismo de acción diferente a los ya conocidos, que de forma inmediata demostraron una mejoría de la supervivencia si se utilizaban en

combinación con los análogos de los nucleósidos (Cameron y col., 1998). De forma simultánea se evidenció la importancia de iniciar el tratamiento del SIDA desde estadios iniciales de la enfermedad (Ho y col., 1995; Perelson y cols., 1996); en este sentido la figura de David Ho adquirió una relevancia capital (*Man of the Year* según la revista Time en 1996) y especialmente su lema “hit and hard and early” en relación con el inicio precoz y activo del tratamiento antirretroviral. En la Worlds AIDS Conference que tuvo lugar en junio de 1996 en Vancouver se empezó a utilizar por primera vez el acrónimo HAART (*highly active antirretroviral treatment*) para denominar el tratamiento en politerapia con tres fármacos, siendo uno de ellos un inhibidor de la proteasa (en castellano TARGA o *tratamiento antirretroviral de gran actividad*).

Los avances en el tratamiento del SIDA supusieron una disminución muy significativa en la mortalidad de los pacientes afectados por el VIH. Antes de la era TARGA la supervivencia de los pacientes se estimaba en 2 años tras el diagnóstico de SIDA (CDC, 2001), mientras que tras la introducción de las nuevas terapias se estima que la supervivencia después del diagnóstico de SIDA puede exceder una década, y que las muertes en pacientes con SIDA no relacionadas directamente con la enfermedad (accidentes de tráfico, patología cardíaca...) puede alcanzar un 25 %. (CDC, 2003).

Nuevos fármacos han ido surgiendo de forma progresiva, con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, dos factores frenaron el optimismo inicial. En primer lugar, la presencia de importantes efectos secundarios relacionados con la superposición de diferentes tratamientos; en este sentido se acuñó el término de “toxicidad mitocondrial” (Brinkman y col., 1999), que explicaría la lipodistrofia tan frecuente en los pacientes con TARGA. Por otro lado, la ilusión de una posible cura definitiva de la enfermedad se desvaneció en los siguientes años tras el inicio del

tratamiento, objetivándose que el virus permanece presente en células reservorio durante la fase latente de la enfermedad.

6.2 Fármacos antirretrovirales

Los fármacos se agrupan según su mecanismo de acción. En la tabla 1 se enumeran los distintos fármacos con el año de comercialización, el nombre comercial y la abreviatura usada.

6.2.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa/INTR/ITIAN (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor/ NRTI*). También llamados análogos de nucleósidos de transcriptasa inversa. Actúan sobre la enzima transcriptasa inversa, compitiendo con los nucleósidos fisiológicos (de los que difieren en una mínima modificación de la molécula de la ribosa). Inhiben la síntesis de ADN viral, impidiendo la formación de puentes estabilizadores de la doble cadena de ADN. Precisan ser fosforilados en el compartimento intracelular para ser activos; sólo el derivado trifosfato es activo. AZT y d4T son análogos de la timidina, mientras que emtricitabina (FTC) y lamivudina (3TC) son análogos de la histidina y didanosina (ddI) es un análogo de de la inosina; abacavir es un análogo de guanosina. Fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento del VIH. Presentan una amplia variedad de efectos secundarios debido especialmente a la toxicidad mitocondrial (Brinkman y col., 1999), entre los que destacan la mielotoxicidad, acidosis láctica, pancreatitis, polineuropatía y lipodistrofia. No tiene sentido combinar análogos del mismo nucleósido por la competencia que se crea entre ellos. Existe un alto grado de resistencia cruzada entre los diferentes análogos nucleósidos.

Las combinaciones clásicas de TARGA contienen dos fármacos pertenecientes al grupo de INTR (*nuke backbone*), aunque en los últimos años esta combinación se ha cuestionado por la toxicidad mitocondrial asociada. Inicialmente se incluía un análogo de la timidina, como AZT o d4T, siendo especialmente utilizada la combinación AZT+3TC (Combivir®). Los problemas de toxicidad y resistencia terapéutica han provocado el cambio a combinaciones sin análogos de la timidina, como TDF+3TC, TDF+FTC (Truvada®) o ABC+3TC (Kivexa®/Epzicom®).

6.2.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa/INNTR/ITINN (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor/NNRTI*). Inicialmente fueron descritos en 1990. Actúan sobre la enzima transcriptasa inversa uniéndose en una posición de la enzima distinta al lugar de unión de los inhibidores nucleósidos, bloqueando la actividad catalítica de la enzima. No precisan activación intracelular. Presentan globalmente buena tolerancia clínica con escasos efectos secundarios, así como una fácil dosificación, lo que los convierte en una alternativa a los inhibidores de la proteasa. El principal inconveniente de este grupo de fármacos es la resistencia cruzada que existe entre los distintos fármacos, lo que determina que la aparición de resistencias (de forma rápida) condicione la práctica eliminación de todos los fármacos del grupo en el tratamiento del paciente.

6.2.3 Inhibidores de la proteasa/IP (*Protease Inhibitors/PIs*). Tras el procesamiento de las subunidades virales, la proteasa viral es la responsable de la fragmentación de la poliproteína viral en subunidades funcionales que posteriormente se ensamblarán formando un nuevo virus. Los fármacos inhibidores de la proteasa interfieren en la acción de la proteasa viral formándose entonces partículas virales no

infecciosas. La aparición de los IP desde 1995 ha revolucionado el tratamiento antirretroviral, a pesar de sus efectos secundarios (gastrointestinales, arritmias cardíacas, lipodistrofia, disfunción sexual...), la incómoda dosificación y las interacciones medicamentosas.

El ritonavir es un inhibidor muy potente del citP450, lo que permite que los parámetros farmacocinéticos (vida media, Cmax...) de otros IP puedan ser potenciados (*boosted*), aumentando su efectividad clínica y disminuyendo el número de comprimidos diarios. Con excepción de nelfinavir el resto de IP pueden beneficiarse de la potenciación del efecto si se asocian con ritonavir; en estos casos se añade “/r” después del nombre del fármaco.

6.2.4 Inhibidores de la entrada celular. La entrada del virus en el interior de la célula viene determinada por los tres pasos que se indican en la figura 12. Cada uno de estos sucesivos pasos puede ser inhibido. Los fármacos que actúan sobre este proceso se denominan de forma genérica inhibidores de la entrada celular. El maraviroc es un antagonista del correceptor CCR5 que actúa en la entrada de virus con tropismo-M, mientras que la enfurtivida es un inhibidor de la fusión que actúa uniéndose a una estructura intermedia de la proteína gp41.

6.2.5 Inhibidores de la integrasa/InInt. La integrasa viral es junto con la proteasa y la transcriptasa inversa una de las proteínas clave en el ciclo replicativo del VIH-1. Está involucrada en la integración del ADN viral en el genoma del huésped. La integrasa no está presente en las células humanas.

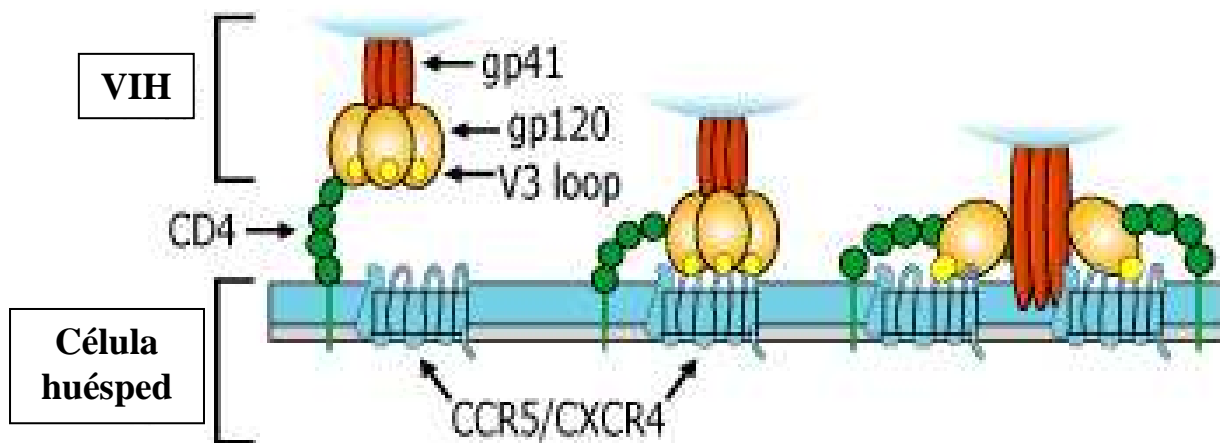
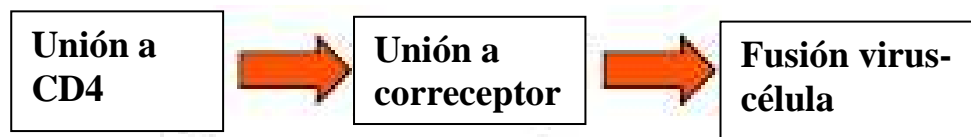


Figura 12. Pasos de de la entrada del VIH en la célula huésped. *Fuente: Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 10598-602.*

Fármaco	Abreviatura	Nombre comercial	Aprobación (FDA)
<i>Análogos nucleósidos de transcriptasa inversa (INTR)</i>			
Zidovudina	AZT	Retrovir®	1987
Didanosina	ddI	Videx®	1991
Zalcitabina	ddC	Hivid®	1992*
Estavudina	d4T	Zerit®	1994
Lamivudine	3TC	Epivir®	1996
Tenofovir	TDF	Viread®	2001
Emtricitabine	FTC	Emtriva®	2003
Abacavir	ABC	Ziagen®	2004
<i>Análogos no nucleósidos de transcriptasa inversa (INNTR)</i>			
Nevirapina	NVP	Viramune®	1997
Delavirdina	DLV	Rescriptor®	1997**
Efavirenz	EFV	Sustiva®, Stocrin®	1999
Etravirina	ETV	Intelence®	2008
Rilpivirina	ERPV	Durant®	2011
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>			
Saquinavir	SQV	Invirase®	1995
Indinavir	IDV	Crixivan®	1996
Nelfinavir	NFV	Viracept®	1997
Ritonavir	RTV	Norvir®	1998
Lopinavir	LPV	Kaletra®	2001
Atazanavir	ATV	Reyataz®	2004
Fosamprenavir	FPV	Telzir®, Lexiva®	2004
Tipranavir	TPV	Aptivus®	2005
Darunavir	DRV	Prezista®	2006
<i>Inhibidores de la entrada celular</i>			
Maraviroc	MVC	Celsentri®, Selzentry®	2007
Enfuvirtida	T-20	Fuzeon®	2003
<i>Inhibidores de la integrasa</i>			
Raltegravir	RAL	Isentress®	2007
Elvitegravir	ELV	Stribild®	2012

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales.

*Retirado en 2006.

** No ha llegado a ser aprobado en Europa

6.3 Indicaciones de tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral se recomienda iniciar en todos los pacientes con infección por VIH, variando la gradación de la recomendación en función de los niveles de CVP y recuento de linfocitos T CD4+. En la tabla 2 se exponen las recomendaciones más recientes propuestas por el GeSIDA (Grupo de Estudio del SIDA) dentro del Plan Nacional sobre el SIDA según los niveles de evidencia científica disponibles.

RECOMENDACIÓN GENERAL	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH [‡] . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
CONDICIÓN / CIRCUNSTANCIA	FUERZA Y GRADACIÓN
Enfermedades B o C del CDC	A-I
Cifra de linfocitos T CD4+	
<350/μL	A-I
350 a 500/μL	A-II
>500/μL	B-III
Comorbilidades	
Nefropatía por VIH Hepatitis crónica por VHC Hepatitis crónica por VHB Edad ≥55 años Riesgo cardiovascular elevado Trastornos neurocognitivos Neoplasias	A-II
Riesgo de transmisión	
Mujeres gestantes	A-I
Transmisión heterosexual	A-I
Transmisión sexual entre varones	A-III

‡ Se consideran como excepción los pacientes que mantienen carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento.

Tabla 2. Indicaciones de iniciar TARGA en pacientes con infección crónica por VIH. *Fuente: Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA.*

6.4 Combinaciones TARGA

El tratamiento de elección de la infección por el VIH en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINN, un IP/r o un InInt. Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los pacientes a las 48 semanas de iniciar el tratamiento. Se han realizado estudios con diversas combinaciones de dos fármacos antirretrovirales que excluyen uno o ambos ITIAN, pero en el momento actual ninguna puede considerarse de elección para el inicio de TARGA. En la tabla 3 se exponen las combinaciones más frecuentemente utilizadas.

Se puede plantear la posibilidad de cambiar la combinación de FAR por diversas razones (toxicidad, presencia de comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o de dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del TARGA). La mayoría de los ensayos clínicos de cambio de TARGA incluyen pacientes que habían mantenido una carga viral plasmática indetectable (< 50 copias/mL) durante al menos seis meses. Los resultados son por lo tanto aplicables preferiblemente a pacientes con este período de supresión. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de supresión virológica, más probable es que el cambio de TARGA no se asocie a fracaso virológico.

3° fármaco	Pauta
Preferentes	
ITINN	TDF/FTC/EFV TDF/FTC/RPV
IP/r	TDF/FTC/ATV/r ABC/3TC/ATV/r TDF/FTC//DRV/r
InhInt	ABC/3TC/EVG/COBI TDF/FTC//RAL ABC/3TC/RAL
Alternativas*	
ITINN	ABC/3TC/EFV TDF/FTC/NVP
IP/r	ABC/3TC/DRV/r TDF/FTC/LPV/r ABC/3TC/LPV/r

*Los regímenes alternativos son también eficaces y bien tolerados pero cuentan con un menor grado de evidencia científica o tienen potenciales desventajas respecto a los preferentes. Pueden ser preferentes para algunos pacientes

Tabla 3. Combinaciones TARGA de inicio recomendadas. *Fuente: Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA.*

7. Manifestaciones neurológicas en el SIDA

7.1 Introducción

Desde el inicio de la epidemia por VIH aproximadamente el 10 % de los pacientes han presentado una enfermedad neurológica como la manifestación inicial del SIDA. El 40-60 % de los pacientes con SIDA presentan alguna manifestación neurológica durante el desarrollo de la enfermedad. En el 80 % de los pacientes se presentan alteraciones neuropatológicas en la autopsia (Portegies y Berger, 2007).

El VIH puede lesionar de forma directa el SNC (tal como ocurre en la demencia asociada al SIDA) o de forma indirecta haciéndolo susceptible a otras infecciones o tumores. En el 40-60 % de los casos la manifestación neurológica es secundaria a una lesión o masa intracraneal. Las manifestaciones neurológicas generalmente se producen en pacientes con una inmunosupresión importante. En la tabla 4 se resumen las principales complicaciones neurológicas del SIDA.

Relacionadas con el VIH

Encefalopatía progresiva de la infancia asociada a SIDA	
Enfermedad de motneurona asociada a SIDA	
Mielopatía asociada al SIDA	Neuropatía asociada a SIDA
Demencia asociada a SIDA	ACV asociado a SIDA
Miopatía asociada a SIDA	

Tumores

Linfoma primario del SNC	Linfoma Metastásico del SNC
Sarcoma de Kaposi metastásico	

Infecciones oportunistas del SNC

Bacterianas

<i>Myc Tuberculosis</i>	Otras mycobacterias atípicas	Listeria
Sífilis	<i>Bartonella</i>	Nocardia

Fúngicas

Criptococosis	Coccidiomicosis	Histoplasmosis
Blastomicosis	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida Albicans</i>
Mucormicosis	Esporotricosis	Cladosporosis

Viricas

Herpes virus	Citomegalovirus	Herpes simples virus
Virus JC	Virus Varicela Zoster	

Parásitos

Toxoplasmosis	<i>Acanthamoeba</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>T. cruzi</i>	Cisticercosis (<i>taenia solium</i>)	

Tabla 4. Complicaciones neurológicas del VIH. *Fuente: Neuroepidemiology of HIV/AIDS. Handbook of Clinical Neurology: HIV and the Nervous System*

7.2 Enfermedades específicas relacionadas con SIDA

7.2.1 *Toxoplasmosis*

El protozoo *Toxoplasma gondii* supone la causa más frecuente de masa cerebral en pacientes VIH y una de las infecciones oportunistas más frecuentes en el SNC (Antinori y col., 2004). Puede manifestarse como una infección primaria o más frecuentemente como reactivación de una infección latente. La presentación clínica más frecuente consiste en cefalea, síndrome confusional y focalidad neurológica (Zangerle y col., 1991). La realización de una punción lumbar puede no ser recomendable por el posible riesgo de enclavamiento y los hallazgos en cualquier caso no son diagnósticos. En la RMN cerebral se objetivan lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, con realce anular tras la administración de contraste. Aunque el diagnóstico definitivo sólo se obtiene con el aislamiento del parásito en la biopsia, en la práctica clínica se reserva a aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento empírico como veremos más adelante.

7.2.2 *Linfoma cerebral*

El linfoma primario del SNC se define como un linfoma no-Hodgkin localizado en el eje craneoespinal sin otra afectación sistémica. Antes de la aparición del VIH el linfoma primario del SNC era un tumor cerebral maligno con una incidencia muy baja, representando menos del 2 % de todos los tumores del SNC y entre el 0,5 y el 2 % de los linfomas no Hodgkin (Zimmerman, 1975). La asociación del SIDA con el desarrollo de linfoma se observó desde el principio de la pandemia (Ziegler y col., 1984). En 1993 se incluyó al linfoma cerebral primario como un evento definidor de SIDA (CDC, 1993). La prevalencia de esta enfermedad se estimó que era 3600 veces mayor en la población con SIDA que en la población general, presentándose a edades

significativamente más jóvenes (35-37 años) que en la población no VIH (60 años) (Coté y col., 1996).

En los pacientes con SIDA el linfoma cerebral primario del SNC se diagnostica en estados de inmunosupresión importante ($CD4+ < 50 /mm^3$) y de forma característica se relaciona con la presencia del virus Epstein-Barr (VEB) en LCR (Cingolani y col., 2005), a diferencia de los linfomas en individuos inmunocompetentes en los que no está presente esta asociación. En los pacientes con SIDA normalmente los linfomas del SNC son linfomas de células B de alto grado; en un 60 % son de células grandes (BCL-6+/LMP-1-/BCL-2-/CD138-), el 30 % son inmunoblásticos (BCL-6-/BCL-2+/LMP1+/CD138+), mientras que el 10 % mixtos. La presentación clínica se caracteriza por cefalea, cuadro confusional y focalidad motora relacionada con la localización de la lesión. En el TAC suele presentarse como una lesión iso o hiperdensa con captación de contraste y edema circundante, más frecuentemente a nivel supratentorial. En RMN la lesión suele ser hipo o isointensa en T1 e hiperintensa en T2, presentando captación periférica de gadolinio. La supervivencia sin tratamiento no es mayor de un mes.

7.2.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El virus JC es el papovavirus causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad desmielinizante del SNC. JC representa las iniciales del primer paciente en el cual fue aislado el virus (Berger y col., 1987). La infección por VIH es actualmente el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de síntomas: cefalea, alteración cognitiva y focalidad neurológica en función de la localización. En la RMN cerebral se evidencia la presencia de lesiones hipointensas en T1 e

hiperintensas en T2 que no suelen presentar captación de gadolinio; las lesiones se localizan preferentemente en la sustancia blanca frontal y parieto-occipital. Inicialmente el diagnóstico se realizaba mediante biopsia cerebral, que era importante además para diferenciarlos de otras posibles causas de lesiones cerebrales, como el linfoma; sin embargo el aislamiento del virus JC en LCR ha ido sustituyendo progresivamente a la realización de la biopsia, por su elevada sensibilidad y especificidad (McGuire y col., 1995). Aunque la enfermedad no posee un tratamiento específico, el tratamiento TARGA ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes (ver Discusión).

7.2.4 Demencia asociada a SIDA

La característica más importante de la demencia asociada al SIDA es el deterioro cognitivo incapacitante y su asociación a disfunción motora, alteración del comportamiento o ambas. (AAN, 1991). La presencia de las tres características define a la demencia asociada a SIDA, pudiendo predominar la disfunción motora y la alteración cognitiva (*HIV-1 associated demetia complex-motor*), o bien la alteración del comportamiento asociado al deterioro cognitivo (*HIV-1 associated demetia complex-behaviour*). El grado de afectación de las actividades basales de la vida diaria permite diferenciar entre el deterioro cognitivo/motor asociado al SIDA (*HIV-1 associated minor cognitive /motor impairment* o *MCMD*) y la demencia asociada al SIDA (*HIV-1 associated dementia* o *HIV-D*). Clínicamente se caracteriza por dificultad para la concentración, alteración del lenguaje y bradipsiquia; las alteraciones del lenguaje y la desorientación temporoespacial aunque no son frecuentes también pueden estar presentes (Baumann y Espinosa, 2007).

7.2.5 *Mycobacterium tuberculosis* y otras *mycobacterias*

La infección por VIH supone el factor de riesgo más importante para desarrollar infección por tuberculosis. El riesgo de fallecimiento entre los pacientes infectados por VIH que presentan tuberculosis es tres veces mayor que entre los pacientes sin VIH (Bucher y col, 1999). La infección tuberculosa puede manifestarse a nivel cerebral en forma de meningitis o de forma más infrecuente con abscesos cerebrales denominados tuberculomas. El tratamiento recomendado consiste en regímenes de 6 meses con isoniazida, rifabutin, pirazinamida y etambutol (CDC, 1998).

Mycobacterium avium complex (MAC) es la micobacteria atípica más frecuente en pacientes VIH+. Clínicamente presenta las mismas características que una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se recomienda la realización de tratamiento con claritromicina y etambutol (CDC, 1993).

7.2.6 *Nocardiosis*

La nocardiosis es una infección infrecuente en pacientes inmunodeprimidos. La afectación pulmonar es la más frecuente seguida de la cutánea y la afectación diseminada. La meningitis y el absceso cerebral pueden suponer complicaciones graves que cursan con elevada mortalidad. El tratamiento con cotrimoxazol y amikacina ha demostrado ser efectivo en los pacientes con nocardiosis (Biscione y col., 2005).

7.2.7 *Criptocosis*

La criptocosis es una infección oportunista muy frecuente en los pacientes VIH+ descrita desde el inicio de la epidemia (Berger y col., 1987). Generalmente se suele presentar como una meningitis o meningoencefalitis subaguda. En las imágenes de RMN se identifican lesiones hiperintensas en sustancia blanca en T2 que corresponden

a espacios de Vichow Robin dilatados rellenos con criptococos (Bos y col., 2001). En la punción lumbar la presión de apertura está habitualmente elevada y se relaciona con un aumento de la presión intracraneal; el aislamiento del hongo y el aumento de títulos de anticuerpos es diagnóstico.

7.2.8 Virus varicela zoster

El virus varicela zoster es el virus humano responsable de la varicela. Posee la capacidad de permanecer latente en los nervios craneales y en los ganglios dorsales para reactivarse con posterioridad ocasionando herpes zoster y neuralgia postherpética. En pacientes inmunocomprometidos puede originar enfermedad en el SNC. Los pacientes con encefalitis presentan fiebre, cefalea, disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas y focalidad neurológica. En la RMN pueden aparecer lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas, así como desmielinización en la sustancia blanca. Además de la afectación cerebral, también puede causar mielitis y neuropatía. El diagnóstico se basa en la combinación de la presentación clínica con el típico rash en dermatomas específicos (Gilden y col., 2000). El tratamiento de la encefalitis por VVZ con aciclovir puede resultar efectivo (Hernandez y col., 2002).

7.2.9 Mielopatía asociada a SIDA

Generalmente se presenta en fases avanzadas de la enfermedad. Cursa clínicamente con hipoestesia y debilidad en miembros inferiores, asociado a incontinencia vesical y esfinteriana. La principal prueba diagnóstica es la RMN, observando como hallazgo más frecuente la presencia de atrofia medular, así como áreas bien definidas de hiperintensidad a nivel cervical en las columnas dorsales. (Shimajima y col., 2005).

8. Biopsia cerebral en lesiones neurológicas en pacientes VIH

La biopsia cerebral ha supuesto desde el inicio de la pandemia mundial por el SIDA un importante elemento diagnóstico de la patología cerebral en el paciente VIH +. La multiplicidad de patologías cerebrales que los pacientes con SIDA podían presentar, y la limitada rentabilidad inicial de los métodos diagnósticos no invasivos disponibles (analíticos y radiológicos) condicionaba la necesidad de un diagnóstico patológico preciso. La aparición de tratamientos progresivamente más efectivos y la mejoría en el pronóstico de los pacientes condicionó la necesidad de llevar a cabo biopsias cerebrales para llegar a un diagnóstico definitivo. La realización de biopsias mediante procedimientos estereotácticos implicaba además una menor morbilidad que las biopsias abiertas, pudiendo ser realizadas con anestesia local (en pacientes de por sí con un elevado riesgo anestésico), y con un período postoperatorio más reducido.

8.1 Algoritmos diagnósticos

La encefalitis por toxoplasma presentaba una alta prevalencia entre la población con SIDA, siendo diagnosticada entre el 3 y el 10% de los pacientes infectados por VIH en USA y hasta en el 30 % y 50 % de los pacientes seropositivos en África y Europa. Más del 70 % de los pacientes presentaban respuesta clínica al tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina a los 7 días de iniciar el tratamiento, y prácticamente 9 de cada 10 pacientes lo hacía a las 2 semanas (Luft y Remington, 1992).

Considerando esta alta incidencia de toxoplasmosis y la rápida respuesta clínica que se derivaba de su tratamiento, Rosenblum y col. (1988) propusieron realizar tratamiento antitoxoplasma con pirimetamina y sulfadiazina de forma empírica durante

3 semanas en los pacientes VIH+ y lesiones cerebrales, limitando la realización de la biopsia cerebral a aquellos pacientes que no experimentaban mejoría radiológica o clínica tras el tratamiento inicial; las únicas excepciones a este protocolo serían la alergia al tratamiento antitoxoplasma, si existiesen escasas probabilidades de que el paciente sobreviviese a las 3 semanas de tratamiento y los pacientes con lesión única en la RMN (por la menor probabilidad de tratarse de una toxoplasmosis). Tras aplicar este algoritmo diagnóstico describen los resultados que obtienen al realizar biopsias en 50 pacientes que no respondieron a la terapia antitoxoplasma, alcanzado un diagnóstico final en el 96 % de los pacientes (Levy y col, 1992). En nuestro ámbito, Ferreras y Vaquero (1993), teniendo en cuenta la experiencia en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en 140 pacientes con SIDA y patología neurológica, proponen un algoritmo similar al de Levy y Rosenblum en pacientes con lesiones cerebrales basado en la respuesta empírica al tratamiento antitoxoplasma, considerando la posibilidad de adelantar la biopsia también en los pacientes con lesión cerebral única.

El principal inconveniente de esta aproximación diagnóstica era la demora que se podía producir en el diagnóstico y posterior tratamiento de los pacientes que no presentaban toxoplasmosis, especialmente los que presentaban linfomas cerebrales primarios. Chappell y col. (1992) tras aplicar el protocolo de Levy y Rosenblum encontraron una muy baja incidencia de toxoplasmosis y una alta incidencia de linfomas entre los pacientes con lesiones que presentaban captación de contraste y con antecedentes de infecciones oportunistas previas; en virtud de estos resultados propusieron un algoritmo en que la biopsia cerebral se realizaba de forma precoz en los pacientes con lesiones con captación de contraste y antecedentes de infecciones o manifestaciones previas de SIDA, porque consideraban que la ventaja que suponía no demorar el diagnóstico especialmente en el caso de los linfomas cerebrales compensaba

el posible aumento del número de biopsias; este planteamiento no lo consideraron aplicable en pacientes con lesiones sin captación de contraste, porque únicamente aportaba información pronóstica (figura13).

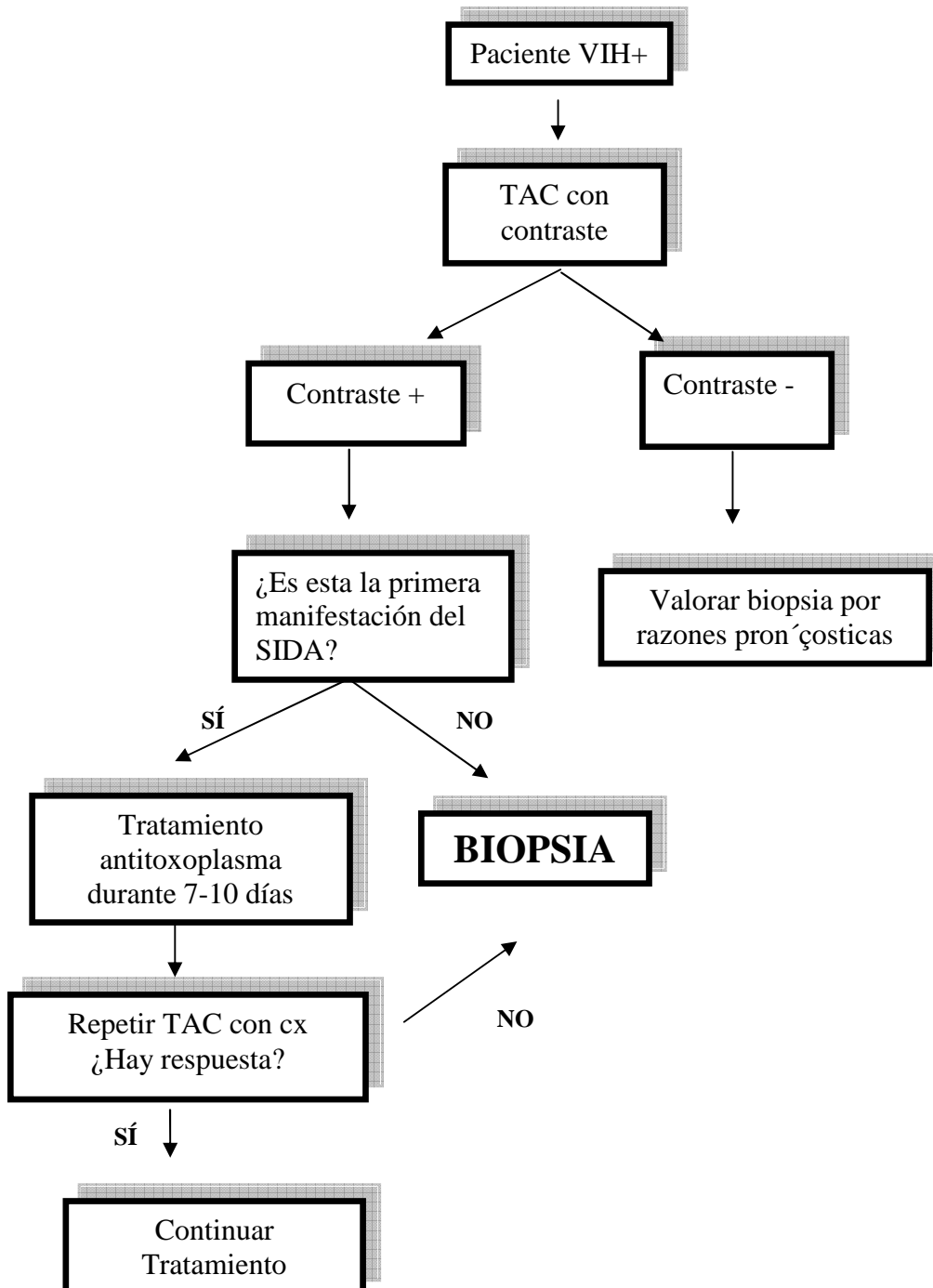


Figura 13. Algoritmo diagnóstico en paciente VIH con masa cerebral. *Adaptado de: Chappell ET, Guthrie BL, Orenstein J. The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. Neurosurgery. 1992; 30 (6): 825-9.*

Mathews y col. (1995) propusieron un modelo de análisis que distinguía entre los pacientes con serología positiva para toxoplasma en los que por la mayor probabilidad de presentar una toxoplasmosis cerebral recomendaban realizar la biopsia diferida en caso de fracaso de la terapia antitoxoplasma (*empiric therapy with delayed biopsy/ETDB*), de los pacientes con serología negativa para toxoplasma, en los que no habría diferencias entre realizar biopsia diferida o biopsia precoz (*early brain biopsy/EB*), aunque los autores optan en esta situación por la biopsia precoz. El objetivo sería el mismo que en el algoritmo propuesto por Chapell, es decir, identificar aquellos pacientes con una menor probabilidad de presentar toxoplasmosis cerebral y evitar la demora que ocasionaría el tratamiento antitoxoplasma empírico. Nicolato y col. (1997) tras comparar las biopsias entre pacientes VIH+ y VIH-, encuentran idéntica tasa de complicaciones y rentabilidad diagnóstica entre los dos grupos; además, en el 85 % de los pacientes VIH+ se cambió el tratamiento tras los hallazgos de las biopsias, por lo que proponen realizar de forma sistemática biopsia precoz sin tratamiento antitoxoplasma empírico previo.

Considerando estos algoritmos diagnósticos previos, en 1998 la Asociación Americana de Neurología (AAN) elabora un protocolo recomendando el tratamiento empírico antitoxoplasma previo generalizado de forma previa a la biopsia cerebral, e incluyendo una serie de variables que pueden modificar esta aproximación en función del grado de sospecha de la presencia de un linfoma (lesión única, hipercaptante en SPECT tras administración de Tl₂₀₁, serología negativa para toxoplasma); cuando en virtud de estas pruebas se presenta una alta probabilidad de linfoma cerebral, se recomienda optar por realizar una biopsia precoz sin necesidad de esperar al fracaso del tratamiento antitoxoplasma empírico (AAN, 1998). Este protocolo sintetiza los algoritmos diagnósticos que se habían adoptado hasta entonces (figura 14).

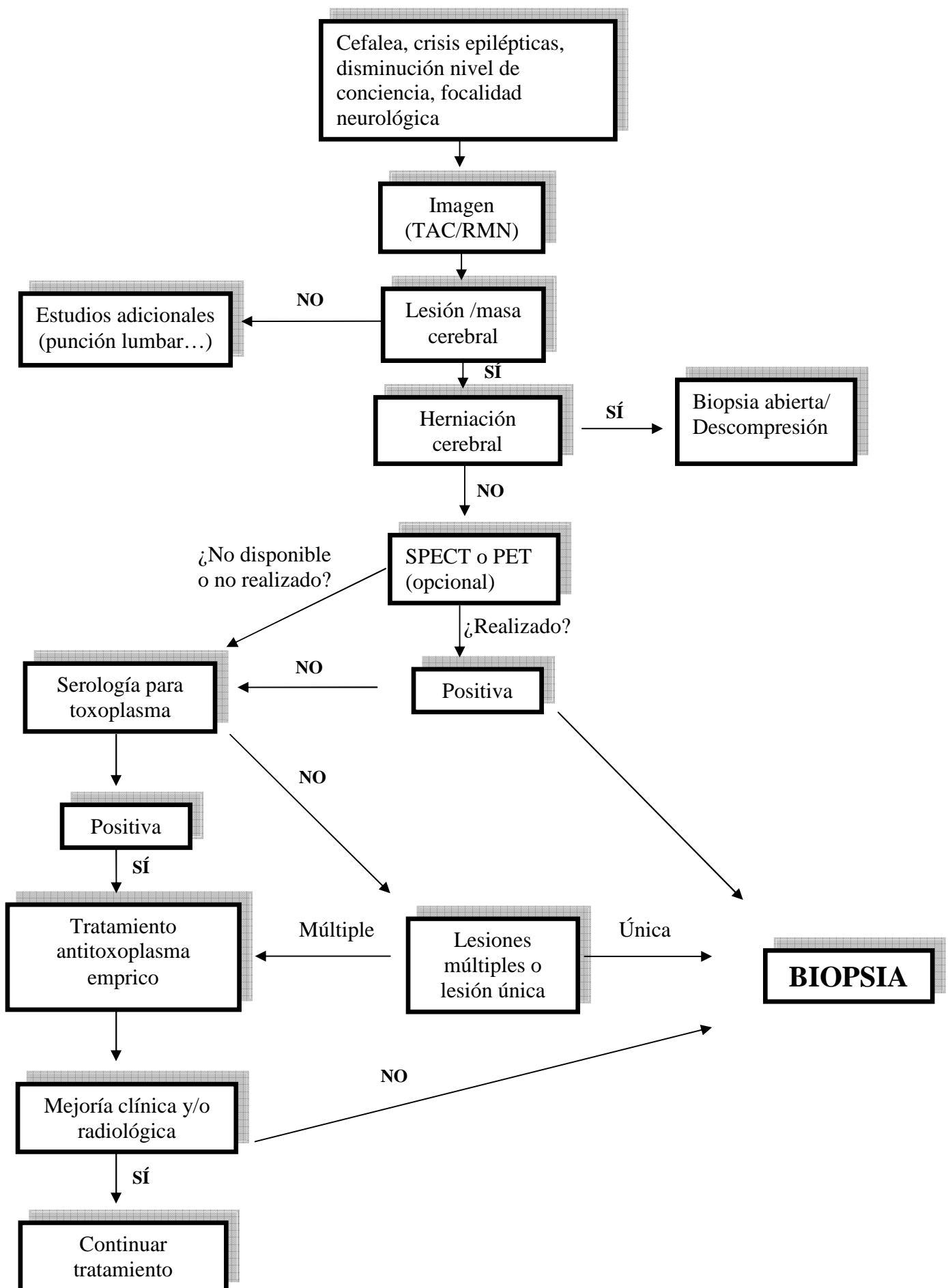


Figura 14. Algoritmo diagnóstico en paciente VIH con lesión cerebral. *Adaptado de: AAN Quality Standards Subcommittee. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Neurology 1998; 50: 21-26.*

Tras la aparición del TARGA y la repercusión cuantitativa y cualitativa en la patología neurológica se ha planteado la necesidad de revisar los algoritmos diagnósticos previos. Smego y col. (2006) han propuesto un complejo algoritmo en el que además de las pruebas propuestas por la AAN se añaden determinaciones analíticas y serológicas en el LCR para descartar la presencia de criptococosis o tuberculosis intracraneal, considerando la alta frecuencia en su medio (Sudáfrica) de infecciones oportunistas, con lo que se restringe de forma significativa la necesidad de procedimientos invasivos. Rosenow y Hirschfeld (2007) aplican un algoritmo más simple basado únicamente en la respuesta o fracaso al tratamiento empírico antitoxoplasma, estableciendo una serie de indicaciones clínicas en las que se recomienda realizar una biopsia cerebral precoz sin tratamiento antitoxoplasma empírico (tabla 5). Recientemente Shyam babu y col. (2013), considerando la alta incidencia de toxoplasmosis en su ámbito (India), y la escasa sensibilidad y valor predictivo positivo que en su serie presentaba la serología para toxoplasma y el SPECT, han propuesto un algoritmo basado principalmente en el grado de sospecha alcanzado en las pruebas radiológicas (TAC y RMN).

Absolutas	Relativas
Lesiones sin captación de contraste	Enfermedad avanzada
Características radiológicas atípicas de toxoplasmosis	Serología negativa para toxoplasma
Características clínicas atípicas de toxoplasmosis	Efecto masa o afectación de estructuras críticas
Empeoramiento clínico durante tratamiento antitoxoplasma	En profilaxis de <i>Pn. jiroveci</i> con sulfadiazina

Tabla 5. Indicaciones para la realización de biopsia cerebral precoz; la biopsia precoz se realizará con una indicación absoluta o dos indicaciones relativas. *Fuente: Rosenow JM, Hirschfeld A. Utility of brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and after introduction of highly active antiretroviral therapy. Neurosurgery 2007, vol 61(1), 130-141.*

8.2 Repercusión en el pronóstico y tratamiento de los pacientes

De forma paralela a la búsqueda de un algoritmo diagnóstico que optimizase la realización de las biopsias cerebrales, se planteó la rentabilidad de la biopsia cerebral en los pacientes con SIDA considerando el beneficio clínico que se derivaba del diagnóstico obtenido con el resultado de la biopsia. La afectación neurológica habitualmente se producía en pacientes con una inmunosuprsión importante ($CD4+ < 200$ células/mm³), que presentaban un elevado riesgo de complicaciones importantes postoperatorias, lo que generó una importante controversia en cuanto a la utilidad y seguridad de la biopsia en estos pacientes (Skolasky y col., 1999).

Las patologías más frecuentemente diagnosticadas tras la realización de la biopsia cerebral en los pacientes con SIDA eran el linfoma cerebral primario y la LMP. El pronóstico de estos pacientes tras el diagnóstico era ominoso por la ausencia de

tratamientos efectivos en el caso de los pacientes con LMP (supervivencia entre 7 y 18 semanas) y la escasa respuesta a los tratamientos convencionales en los pacientes con linfoma cerebral primario (supervivencia de 6 a 12 semanas) (Whittle y Leen, 1998). En una serie de 435 biopsias cerebrales (47 de su propia serie y 388 revisadas de la literatura) en la que el 30 % de los pacientes habían sido diagnosticados de linfomas, el pronóstico tras el tratamiento convencional con radioterapia holocraneal era de 50 días comparado con 29 días en pacientes no irradiados, lo que suponía un exiguo beneficio neto de 21 días tras la biopsia y el tratamiento (Skolasky y col., 1999). En un estudio que aplicaba modelos de análisis de decisión para valorar en función de los datos de la literatura las ventajas que aportaba la realización de la biopsia cerebral considerando los tratamientos disponibles en ese momento para las diferentes enfermedades, se objetivó que la expectativa de supervivencia en los pacientes en los que se realizaba biopsia cerebral era de 98 días, comparado con la expectativa estimada en el grupo sin biopsia que era de 67 días, obteniendo un beneficio de 31 días tras la biopsia (Holloway y Mushlin., 1996). Esta limitada supervivencia que se obtenía tras la biopsia cerebral influía también en los estudios de coste-efectividad del procedimiento, poniendo en duda la rentabilidad del mismo (Armbruster y col., 1998). Incluso se llegó a plantear que la biopsia sólo tenía valor diagnóstico y pronóstico, careciendo de influencia en el tratamiento ya instaurado en los pacientes (Nielsen y col., 1994).

La biopsia cerebral es un procedimiento no exento de complicaciones. Entre las series más recientemente publicadas la tasa de complicaciones oscila entre el 4,2 % y el 12,1 %. La hemorragia cerebral es la complicación más importante, siendo sintomática entre el 1,2 y el 4,8 % de los procedimientos y es la principal causa de mortalidad, que oscila entre el 0,2 y el 1,34 %. La relación entre las biopsias en pacientes con SIDA y un posible aumento de la incidencia de hemorragias es controvertida. Aunque de forma

específica el diagnóstico de SIDA no condicionaba un mayor riesgo de hemorragia (Sawin y cols., 1999), y en algún estudio comparativo retrospectivo no se llegó a evidenciar un aumento significativo de la tasa de complicaciones (Nicolato y col., 1997), en las series con mayor número de pacientes con SIDA biopsiados inicialmente sí se evidenció un aumento de la tasa de complicaciones (Gidenberg y cols, 1993; Skolasky col, 1999), posiblemente en relación la presencia de algunos factores muy comunes entre los pacientes infectados por el VIH, tales como plaquetopenia, la afectación hepática, el diagnóstico de linfoma y presencia de lesiones en ganglios basales (Field y col., 2001; McGirt 2005; Dammers y col., 2008). En la tabla 6 se describen la incidencia de complicaciones y los principales factores asociados al aumento de hemorragia en los pacientes con biopsias cerebrales.

	Nº	Complicaciones	Hemorragia sintomática	Mortalidad	Factores asociados
Sawin y col., 1998	225	4,9 %	3, 5%	0, 4 %	Tratamiento con corticoides Gliomas Antiplaquetarios, Número de tomas. VIH no aumenta morbilidad
Yu y col., 2000	550	4, 2 %	2,4 %	0	-
Field y col., 2001	500	8 % ⁽¹⁾	1, 2 %	0, 2 %	Plaquetas < 150.000 Lesión pineal
Favre y col., 2002	361	1,4 %	1, 7 %	0,3 %	-
Grossman y col., 2005	355	7 % ⁽¹⁾	3,6 %	0,6 %	-
McGirt, 2005	270	9 %	4 %	-	DM Localización talámica Ganglios Basales
Kongkham y col., 2008	622	6,9 %	4, 8 %	1, 3 %	GBM lesiones profundas
Dammers y col., 2008	391	12, 1 %	3,8 %	1,5 %	Lesiones frontales/ temporales Linfoma
Chen y col, 2009	299	7,36 %	4,35 %	1,34 %	Cirrosis hepática

Tabla 6: Complicaciones tras la realización de biopsias estereotácticas y factores asociados.

¹Sólo se describen datos de hemorragias

En la serie de 121 pacientes de Gildenberg y col. (1993) evidenciaron una muy elevada tasa de hemorragias diferidas en los primeros 50 pacientes (4/50, 8 %), que derivó en una elevada mortalidad (6 %); a raíz de esta elevada morbimortalidad pusieron en práctica un protocolo especial intensificando el control de las coagulopatías y las discrasias sanguíneas preoperatorias, con lo que se produjo una drástica disminución en el riesgo de hemorragia. En la serie-revisión ya citada de Skolasky y col. (1999) el 8,9 % de los pacientes presentaba algún tipo de morbilidad relacionada con el procedimiento en los 30 primeros días tras la realización de la biopsia, con una tasa de mortalidad del 2,9 % sensiblemente mayor que en los pacientes VIH-.

8.3 Biopsias cerebrales tras la introducción de TARGA

Después de la introducción y generalización del TARGA, se ha evidenciado una drástica disminución del número de publicaciones en la literatura médica en relación a las biopsias cerebrales en pacientes con SIDA. En la tabla 7 se exponen las series que incluyen pacientes con biopsias antes y después de la introducción del tratamiento TARGA.

La mejoría de la situación inmunológica en los pacientes VIH+ ha condicionado una disminución de las enfermedades oportunistas y de la patología tumoral tanto sistémica como neurológica, característicamente presente en pacientes severamente inmunosuprimidos. Además, el aumento de procedimientos diagnósticos no invasivos y la experiencia acumulada en las pruebas radiológicas ha podido contribuir a un cambio en el enfoque diagnóstico. En este sentido Ammasari y col. (2000) evidenciaron en los primeros años tras la introducción de TARGA una disminución de la necesidad de recurrir a la biopsia cerebral para llegar al diagnóstico definitivo, necesaria en el 23,1

% de los pacientes en la era preTARGA (1991-1996) comparándola con el 9,3 % en la era TARGA (1997-1998) en una serie de pacientes con lesiones focales cerebrales.

No existen prácticamente trabajos en la literatura médica que hayan estudiado las biopsias estereotácticas tras la introducción del TARGA o que hayan comparado los resultados con la era preTARGA. Corti y col. (2008) han publicado los datos de una amplia serie de 83 biopsias realizadas entre 1999 y 2007 en Argentina, donde existe un limitado acceso a la terapia antirretroviral y los resultados son equivalentes a las series previas a la introducción de TARGA en USA y Europa. De forma similar Shyam Babu y col. (2013) describen una serie corta (25 pacientes incluyendo 4 autopsias) con una muy elevada incidencia de toxoplasmosis determinada también por la escasa accesibilidad al tratamiento antirretroviral y las características epidemiológicas de su hábitat (India).

Solamente un trabajo hasta el momento ha estudiado la influencia de la terapia TARGA en la realización de las biopsias cerebrales, comparando los datos de 195 pacientes con biopsias previas a la introducción de TARGA con 51 pacientes tras la introducción del tratamiento antirretroviral, y que actualmente supone la segunda serie más larga publicada de biopsias cerebrales en pacientes VIH+ (Rosenow y Hirschfeld, 2007).

La disminución de la patología neurológica y las infecciones oportunistas hacen suponer que la incidencia de biopsias cerebrales en los pacientes con SIDA ha tenido que disminuir de forma significativa. Sin embargo, la escasez de datos aportada por la literatura nos ofrece una limitada información sobre la evolución de las biopsias cerebrales en el periodo TARGA, así como sobre la posible variación de los diagnósticos y la supervivencia de los pacientes biopsiados. Los algoritmos diagnósticos para la realización de biopsias cerebrales adoptados de forma sistemática han podido

perder su vigencia en función de los cambios epidemiológicos y la disminución de la patología neurológica.

PUBLICACIONES DE BIOPSIAS CEREBRALES EN PACIENTES CON SIDA ANTES DE LA INTRODUCCIÓN DE TARGA						
	Nº pacientes	Precisión	Diagnósticos	Complicaciones	Repercusión en supervivencia y tratamiento	Conclusiones
<i>Moskowitz y col., 1984</i>	7	85,7 %	5 ET 1 TBC	No	-	1º estudio de biopsias cerebrales en pacientes VIH
<i>Patt y col., 1991</i>	25	92 %	10 LCP 10 ET 2 LMP	No descritas	6 casos autopsia confirmó diagnóstico	Histología convencional a veces sola no es útil
<i>Anson y col., 1992</i>	10	100 %	6 ET 2 LCP	No descritas	3 pacientes con diagnóstico diferente al sospechado	Biopsia si lesión atípica o no responde a tratamiento empírico
<i>Zimmer y col., 1992</i>	25	92 %	10 LCP 10 ET 2 LMP	0 % exitus 8 % morbilidad	-	Biopsia temprana si sospecha de linfoma
<i>Levy y col., 1992</i>	50	96 %	14 LCP 14 LMP 13 ET 3 HIVE	4 hemorragias 1 déficit postqu 0 exitus	-	Biopsia es segura y efectiva
<i>Chappell y col., 1992</i>	25	80 % 87 % si cx+ 67 % si cx-	9 LCP 6 LMP 2 ET	1 hemorragia	Supervivenica en LCP de 6 semanas tras RT	Biopsia precoz si cx+. Dudoso en casos con cx-. Propone protocolo
<i>Feiden y col., 1993</i>	25	88 %	9 LCP 7 ET 5 LMP 1 HIVE	No descritas	-	-
<i>Andrews y Kenefick, 1993</i>	22	90 %	10 LCP 4 LMP 4 ET	0 %	16/22 son patologías tratables	-
<i>Gildenberg y col., 1993</i>	121	98 %	37 LCP (31 %) 19 LMP (16 %) 16 ET (13%)	4 hemorragias 3 exitus		Complicaciones desaparecen tras protocolo de coagulopatía
<i>Iacoangeli y col., 1994</i>	12	92 %	6 LCP 3 LMP 2 abscesos	0%	-	Biopsia precoz si deterioro clínico rápido y no sugestivo de ET
<i>Viswanathan y col., 1994</i>	16	93,7 %	5 ET 4 LCP 3 LMP	0 %	Supervivencia media 7 semanas	Cambios de tratamiento (en LMP y ET), pero sin repercusión en supervivencia
<i>Nielsen y col., 1994</i>	19	89 %	6 LMP 1 LCP 2 ET 2 gliosis	2 hemorragias 2 exitus (10 %)	Supervivencia media 76 días. En 3 pacientes se cambió el tratamiento. Coincidencia en el 50 % de los pacientes en que se realizó autopsia	Sólo tras tratamiento antitoxoplasma y con el objetivo de estimar pronóstico Influencia marginal en cambios de regímenes terapéuticos
<i>Moullignier y col., 1994</i>	70	97 %	27 LCP (38 %) 21 LMP (30 %) 10 ET (14 %) 4 gliomas (5 %)	No descritos	-	Aumento de incidencia de tumores gliales en pacientes con SIDA
<i>Davies y col., 1995</i>	32	85 %	13 LMP 10 LCP 3 ET	1 hemorragia 0 exitus		Mejoría del pronóstico si se dispone de tratamiento
<i>Alesch y col., 1995</i>	38	89 %	12 ET 11 LMP 7 LCP	0 %	52 % cambios en tratamiento	
<i>Luzzati y col., 1996</i>	26	92 %	12 LCP 6 LMP 4 ET	3 hemorragias (11,5 %)	Supervivencia 24 s. 77 % tratamiento específico	Biopsia en lesiones cx+ como LCP que pueden ser tratables (no en LMP)

<i>Nicolato y col., 1997</i>	28	92 % 95 % si cx+ 87 % si cx-	<i>No descritos</i>	14 % morbilidad 0 % mortalidad	En el 85 % se modifica el tratamiento previo	Idénticas complicaciones y rentabilidad que población VIH-. Propone realizar biopsia precoz
<i>Nasser y col., 1998</i>	20	100 %	10 LCP 4 ET 3 LMP 2 HIVE	0 %		Biopsia es segura y efectiva
<i>Armbruster y col., 1998</i>	44	93 %	<i>No aporta datos</i>	0 %	73 % cambio en el tratamiento	Mayor coste efectividad que pruebas no invasivas
<i>Hornef y col., 1999</i>	26	96 %	11 LCP 6 ET 4 LMP 2 encefalitis viral	2 hemorragias 1 exitus	Supervivencia media 61 d 13/25 coincidía con sospecha prebiopsia	Limitar biopsia si no se dispone de tratamiento.
<i>Skolasky y col., 1999</i>	435 ¹	88 %	134 LCP (30 %) 108 LMP (25%) 69 ET (16 %)	8 % morbilidad 2 % mortalidad	RT incrementa supervivencia de LCP de 21 a 50 d	Mayor morbimortalidad que biopsia en VIH- Supervivencia mínima tras RT en LCP
<i>Gildenberg y col., 2000</i>	250	98 %	82 LCP (33%) 73 LMP (30%) 38 ET (15 %) 8 tumor no linfoma (3%)	32 biopsias iniciales :12 % hemorragia, 9 % exitus 218 siguientes: 0 hemorragias, 3% complicaciones, 2% exitus, similar a VIH-	63% con diagnósticos potencialmente tratables	Complicaciones desaparecen tras protocolo de coagulopatía. Serie más larga publicada
<i>Antinori y cols, 2000</i>	160 ²	87 %	81 LC (50,6 %) 27 LMP (17,1 %) 9 ET (5,7 %) 6 abscesos micóticos (3,8 %) 5 AA (3,2 %)	7,5 % morbilidad 3,1 % mortalidad	Supervivencia media 70 días	Complicaciones aumentan en pacientes con CD4+<50/mm ³ y en lesiones múltiples Biopsia si lesión con efecto masa y discordancia entre SPECT y PCR de EBV-DNA en LCR
PUBLICACIONES DE BIOPSIAS CEREBRALES EN PACIENTES CON SIDA TRAS LA INTRODUCCIÓN DE TARGA						
<i>Rosenow y Hirschfeld, 2007</i>	246	92,3 %	115 LCP (52,9 %) 38 LMP (18,9%) 18 ET (8,1 %) 4 tumor no linfoma (1,62 %)	5,3% morbilidad 1,3 % exitus		Compara biopsias antes y después de introducción de TARGA Disminución de biopsias tras introducción de TARGA Aumento de tumores no linfoma en era TARGA
<i>Corti y col., 2008</i>	83	90 %	24 LMP (29 %) 19 LCP (23 %) 13 ET (7 %) 7 tumor no linfoma (8,4 %)	2,4% morbimortalidad		Estudio en país en que no se ha introducido TARGA de forma sistemática
<i>Shyam Babu y col., 2013</i>	25 (4 autopsia)	100%	21/25 ET	0%		Alta incidencia de ET Limitada utilidad de SPECT para identificar LCP

Tabla 7. Resumen de los datos de las series publicadas de biopsias cerebrales en pacientes VIH+

¹Incluye una revisión de 388 pacientes de la literatura y 47 de su propia serie

²Estudio multicéntrico

MARCO EMPÍRICO

II. OBJETIVOS

Las distintas manifestaciones clínicas de la infección por VIH han variado de forma importante tras la introducción del TARGA, así como la supervivencia de los pacientes VIH+. De forma más específica, la patología cerebral también ha sufrido un importante declive con la combinación de nuevos antirretrovirales. La evolución de otras técnicas diagnósticas menos invasivas también ha contribuido al cambio en los procedimientos diagnósticos, no siendo necesaria en ocasiones la confirmación patológica para el diagnóstico definitivo o el inicio del tratamiento específico. Además, el espectro de enfermedades relacionadas con la infección por VIH ha variado no sólo al revertir el estado de inmunosupresión, sino también al transformarse en una enfermedad crónica.

De acuerdo con lo expuesto se han planteado las siguientes hipótesis:

1. La biopsia estereotáctica de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA presenta una alta rentabilidad diagnóstica.
2. Tras la introducción del tratamiento TARGA se ha producido una disminución de la patología neurológica relacionada con el SIDA, que consecuentemente ha tenido que influir en el número de biopsias diagnósticas cerebrales realizadas.

Los objetivos planteados a raíz de estas hipótesis son:

1. Comprobar la rentabilidad diagnóstica y la repercusión terapéutica de la biopsia cerebral en los pacientes con VIH+/SIDA y lesiones cerebrales.
2. Evaluar la frecuencia de realización de biopsias cerebrales en pacientes con VIH+/SIDA y su posible relación con la evolución de los tratamientos antirretrovirales
3. Estudiar las diferencias entre los diagnósticos alcanzados antes y después de la introducción de TARGA.
4. Evaluar las posibles diferencias existentes entre los pacientes biopsiados antes y después de la introducción de TARGA.
5. Analizar la utilidad y necesidad de la biopsia cerebral en los pacientes con SIDA en el momento actual.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Criterios de inclusión

Para la realización del siguiente estudio se han aplicado los siguientes criterios de selección:

-Pacientes con serología positiva para VIH o con diagnóstico de SIDA. Se incluyen tanto pacientes con infección conocida por VIH como aquellos en los que el diagnóstico de la infección se produjo a raíz del diagnóstico de la lesión cerebral. Se incluyen los pacientes que cumplen los criterios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y aquellos que no los cumplen pero que presentan serología positiva para el VIH. Hay que señalar que la mayor parte de los diagnósticos de lesión cerebral son eventos o enfermedades definidoras de SIDA (*AIDS defining events*).

-Lesión cerebral que haya requerido la realización de una biopsia cerebral para su diagnóstico, o la realización de una craneotomía con resección de la lesión para el diagnóstico y tratamiento.

1.1.Diagnóstico de la infección por VIH

Existen diferentes técnicas de laboratorio empleadas para el diagnóstico de la infección por VIH, expuestas en la tabla 8 (Rodríguez y Terrón, 2005). Las técnicas basadas en la detección de anticuerpos han sido las más utilizadas. Las técnicas de enzimmunoanálisis (EIA) en sus diferentes generaciones se han utilizado para el despistaje de la infección por su elevada sensibilidad; la progresiva evolución de dichas técnicas ha disminuido el periodo ventana en que no se demuestra la seroconversión en casos de primoinfección aguda, que se ha reducido desde las 6 semanas en los EIA de

primera generación hasta 10-14 días en los EIA más recientes. La presencia de falsos positivos obliga a la realización de pruebas de confirmación en aquellos pacientes con positividad en las técnicas de screening, especialmente mediante la detección de bandas en *Western Blot*. Las técnicas de detección de antigenemia viral constituyen un parámetro útil en la confirmación diagnóstica de la primoinfección y especialmente en el seguimiento de la repuesta terapéutica

1. MÉTODOS INDIRECTOS

a. *Pruebas de screening serológicas*

I. Técnicas inmunoenzimáticas (EIA)

- EIA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (primera generación).
- EIA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (segunda generación).
- EIA de tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG, IgM e IgA (tercera generación).
- Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta generación).

II. Otras técnicas

- Aglutinación
- *Dot blot*
- Inmunocromatografía

b. *Pruebas confirmatorias*

I. *Western blot*

II. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

III. Radioinmunoprecipitación (RIPA)

IV. Inmunoensayo lineal (LIA)

2. MÉTODOS DIRECTOS

a. *Cultivo vírico*

b. *Detección de antigenemia (antígeno p24)*

c. *Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico*

I. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

II. ADN ramificado (bDNA)

III. Amplificación basada en la transcripción o TMA (NASBA)

Tabla 8. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH.

El diagnóstico de la infección por VIH se realizó según los criterios diagnósticos consensuados de la infección por el VIH, que en esencia, son una prueba de EIA repetida positiva y una prueba de *Western-blot* positiva (presencia de dos bandas frente a gp120/160 más gp41 o p24) (WHO, 1990).

1.2. Diagnóstico de SIDA


Los datos referentes al diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el SIDA se recogieron utilizando la definición de caso de SIDA y la clasificación correspondiente realizada en 1993 (CDC, 1993). En aquellos pacientes que habían sido diagnosticados previamente a 1993 y se había utilizado la clasificación de 1987 de la CDC/OMS, se adaptó de forma retrospectiva la información clínica recogida para poder utilizar la clasificación y la definición de caso de 1993, con el fin de homogeneizar los datos de la serie. En la tabla 9 se exponen aquellas enfermedades que constituyen criterio de caso de SIDA. En la tabla 10 se ilustran los criterios de clasificación de caso de SIDA y las categorías en función de la clínica y el recuento de linfocitos T CD4+.

- Infecciones bacterianas, múltiple o recurrentes
- Candidiasis bronquial, pulmonar o traqueal
- Candidiasis, esofágica
- Cáncer de cérvix, invasivo
- Coccidioidomicosis, pulmonar o invasivo
- Criptococosis, extrapulmonar
- Criptosporidiasis, extrapulmonar con diarrea (> 1 mes)
- Infección por citomegalovirus (diferente a afectación hepática, esplénica o ganglionar) en un paciente con edad > 1 mes
- Retinitis por Citomegalovirus
- Encefalopatía asociada a VIH
- Herpes simple: úlcera crónica (>1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis en un paciente mayor de 1 mes
- Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
- Isosporidiasis, intestinal con diarrea (>1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Neumonía intersticial linfocítica en un paciente < 13 años
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma inmunoblástico
- Linfoma cerebral primario
- *Mycobacterium avium complex* o *M. kansasii*, diseminado o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar en un adulto o adolescente
- *Mycobacterium tuberculosis*, extrapulmonar
- *Mycobacterium*, otras especies, diseminado o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii**
- Neumonía, recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia por *Salmonella* (no tifoidea), recurrente
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente con >1 mes
- Síndrome de desgaste por VIH

Tabla 9. Lista de enfermedades indicadoras de SIDA. *Adaptado de: European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. AIDS surveillance in Europe, Quarterly Report 1993; 37: 23-28.*

*Previamente denominado *Pneumocystis carinii*

Categorías según recuento de linfocitos T CD4+	Categorías clínicas		
	(A) Asintomática, aguda (primaria) VIH o LGP	(B) Sintomática, no cumple condiciones de (A) o (C)	(C) Condiciones indicadoras de SIDA
(1) > 500 céls /mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499 céls mm ³	A2	B2	C2
(3) <200 céls/ mm ³ Recuento indicador de SIDA	A3	B3	C3

 Definición de caso de SIDA

Las Categorías clínicas se definen tal como se expone a continuación

Categoría A

La categoría A consiste en una o más de las siguientes condiciones en un adulto o adolescente (>13 años)

- Infección asintomática por VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección por VIH aguda (primaria) con enfermedad acompañante o historia de infección por VIH

Categoría B

La categoría B incluye condiciones sintomáticas en un paciente adulto o adolescente que no están incluidas entre las condiciones de la categoría C y cumplen uno de los siguientes criterios expuestos a continuación:

- a) Las condiciones son atribuidas a la infección por VIH o son características de un déficit de inmunidad mediado por linfocitos T CD4+
- b) Presentan un curso clínico o requieren una tratamiento que puede ser complicado por el curso de la infección por VIH

Se incluye las siguientes patologías

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis, orofaríngea
- Candidiasis, vulvovaginal; persistente, frecuente o resistente al tratamiento
- Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ
- Síntomas constitucionales
- Leucoplasia oral
- Herpes zoster, incluyendo por lo menos dos episodios diferentes o más de un dermatoma
- Púrpura trombopénica idiopática
- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Neuropatía periférica

Un paciente clasificado en Categoría B que posteriormente se pueda encontrar asintomático, ya no podría ser reclasificado en la Categoría A

Categoría C

La Categoría incluye las patologías de la tabla 9. Cuando se ha producido una enfermedad que pertenece a la Categoría C, el paciente permanecerá clasificado en la Categoría C aunque se haya resuelto la enfermedad

Tabla 10. Clasificación revisada para la infección por VIH y definición de caso de SIDA. *Adaptado de: Centers for Disease Control. (CDC). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. JAMA. 1993; 269 (6): 729-30.*

2. Estudio clínico y radiológico

Se recogieron los siguientes parámetros en relación con los pacientes.

2.1.Datos epidemiológicos

-Edad, sexo.

-Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH.

-Factores de riesgo relacionados con la adquisición de la infección. Se establecieron 4 grupos: adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), transmisión sexual (heterosexual u homosexual), otros y mecanismo no conocido.

-Estadio de la infección. Se determinó según la definición de caso clínico y la clasificación adoptada por la CDC en 1993 (tabla 10). En los pacientes diagnosticados SIDA en una fecha anterior a esta definición de caso clínico se adaptó la clasificación y definición de caso previa con el objetivo de unificar los criterios clínicos.

-Patología médica previa. Se distingue entre enfermedades relacionadas con la infección por VIH o el diagnóstico de SIDA (categorías B y C), y las hepatopatías intercurrentes, relacionadas generalmente con los factores de riesgo de la adquisición de la enfermedad.

2.2.Datos clínicos

-Clínica de presentación.

-Tratamiento antirretroviral previo. Se distingue entre monoterapia, asociación de 2 fármacos o TARGA; dentro de los pacientes con antecedentes de tratamiento

antirretroviral se distinguen también aquellos pacientes que siguieron el tratamiento de forma irregular o lo habían abandonado en los 3 meses previos a la aparición de la clínica relacionada con la lesión cerebral.

2.3. Determinaciones analíticas

-Nivel de linfocitos T CD4+. Determina el grado de inmunosupresión. Está referido a la última determinación antes del diagnóstico de la lesión cerebral. La determinación de carga viral plasmática (CVP), especialmente útil en el control de la respuesta clínica al tratamiento antirretroviral, se encontró disponible en nuestro centro a partir de 1997; a efectos comparativos se excluyó del estudio por no disponer de información de los pacientes con diagnóstico anterior a esta fecha.

-Serología toxoplasmosis.

2.4. Datos radiológicos

-Realización de TAC, RMN o ambos procedimientos. La RMN con o sin administración de gadolinio es el estudio que presenta mayor sensibilidad para la detección de masas cerebrales en pacientes VIH+ y se recomienda combinarlo con la realización de TAC craneal con contraste i.v. (Post y col., 1986; Levy y col., 1990). Sin embargo, el tiempo empleado en realizar el estudio en estos pacientes (no colaboradores en muchos casos) con la consiguiente distorsión de la imagen por el movimiento, la controversia existente en el uso del contraste y la realización de la biopsia cerebral en la mayor parte de los centros con imágenes de TAC, han supuesto impedimentos para la realización de RMN. El TAC craneal con contraste i.v. puede ser una técnica de una elevada sensibilidad y que puede sustituir a la RMN, sin olvidar sus desventajas

(lesiones en sustancia blanca que no capten contraste o mala visualización de la fosa posterior).

En la determinación de las características radiológicas de las lesiones cerebrales se incluyeron las siguientes variables

- a) Presencia de lesión única o múltiple
- b) Captación de contraste iodado en TAC o gadolinio en pruebas de RMN
- c) Localización radiológica. Para una mejor comprensión se han agrupado

en las siguientes categorías:

- a. Cortical o sustancia blanca unilateral
- b. Cortical o sustancia blanca bilateral
- c. Ganglios basales/tálamo
- d. Ganglios basales/tálamo y sustancia blanca
- e. Infratentorial
- f. Infratentorial y supratentorial

- Diagnóstico de sospecha previo a la realización de la biopsia cerebral. Se estableció un diagnóstico de sospecha o presunción diagnóstica según los criterios clínicos y radiológicos. El diagnóstico clínicorradiológico de sospecha determinó el posible tratamiento empírico previo y/o la necesidad de biopsia cerebral.

2.5 Tratamiento empírico antitoxoplasma previo

Se realizó terapia empírica con tratamiento antitoxoplasma en aquellos pacientes con lesiones cerebrales siguiendo el algoritmo propuesto por Rosenblum y col. (1988) y adaptado posteriormente con los datos de nuestro centro por Ferreras y

Vaquero (1993). Se instauró tratamiento durante 14-21 días con sulfadiazina (6-8 g/día) y pirimetamina (50-200 mg y posteriormente 25-75 mg/d); en casos de alergia a la sulfadiazina se sustituía por clindamicina 2.400 mg/día. Se evaluaba clínica y radiológicamente al paciente considerando la biopsia cerebral si se evidenciaba crecimiento de tamaño de la lesión o empeoramiento de la situación clínica del paciente. Se analizó si la biopsia cerebral se realizó tras el tratamiento empírico antitoxoplasma o bien de forma precoz sin tratamiento empírico previo.

En los casos en que se evidenciaba respuesta clínica y radiológica al tratamiento antitoxoplasma, el tratamiento se continuó de forma indefinida hasta la desaparición de las lesiones o la constatación de la ausencia de cambios de las mismas, objetivado mediante controles radiológicos cada 4-6 semanas. En los pacientes que presentaron resolución clínica y radiológica completa y continuaron con niveles de CD4+ < 200 céls/mm³ se realizó posteriormente profilaxis secundaria.

3. Biopsia cerebral

3.1 Análisis de los datos

- Diagnóstico definitivo.
- Rentabilidad diagnóstica de la biopsia
- Complicaciones derivadas de la biopsia
- Número de biopsias realizadas. En algunos pacientes fue necesaria la realización de más de un procedimiento por no presentar un diagnóstico concluyente en la biopsia inicial, o por presentar durante la evolución una nueva lesión cerebral.
- Concordancia con diagnóstico de sospecha clínico-radiológico. Se estableció el grado de concordancia del diagnóstico patológico definitivo con el diagnóstico de

sospecha clínicorradiológico que se había establecido de forma previa a la realización de la biopsia cerebral.

3.2 Descripción del procedimiento

La estereotaxia (del griego stereo: forma y taxis: ordenamiento) es una técnica que consiste en definir un punto o volumen en un espacio determinado, según su posición en un eje de coordenadas cartesianas (X, Y, Z) en relación a un sistema de referencia conocido. Para aplicar este principio en el cerebro, se asume que en un cráneo cerrado las estructuras permanecen relativamente inmóviles, de manera que estandarizando y conociendo la posición del cráneo es posible localizar espacialmente cualquier estructura intracraneal. Como punto de referencia se usa un marco rígido fijo a la cabeza del paciente mediante tornillos (figura 15), constituyendo el punto de referencia para posteriores cálculos. En nuestro centro se utiliza el sistema de estereotaxia de Leksell (Elekta, Estocolmo).

Tras la colocación del marco de estereotaxia, se realizaba un TAC craneal con contraste i.v., eligiéndose la diana y las coordenadas correspondientes, después de los cual el paciente volvía al quirófano. Se señalan en el marco de estereotaxia las coordenadas y mediante la realización de un trépano cerebral o un twist-drill se introduce una aguja de biopsia para la toma de muestras. El procedimiento de toma de biopsia se realizó con anestesia general o local según el grado de colaboración del paciente y la localización de la biopsia cerebral. Con el objetivo de minimizar el tiempo quirúrgico y las complicaciones médicas postoperatorias las biopsias se realizaron con anestesia local siempre que fuera posible, reservando la anestesia general para biopsias

en fosa posterior, pacientes no colaboradores o si se consideraba la resección quirúrgica de la lesión en el mismo procedimiento.

La elección de la diana depende del tipo de lesión y la localización de la misma (figura 16). En las lesiones focales con captación de contraste se realizó la toma de biopsia en la zona con mayor captación, donde la rentabilidad diagnóstica es mayor que en el centro no captante que puede estar ocupado por material necrótico no diagnóstico; una excepción lo suponían la sospecha de abscesos de causa bacteriana, en los que además de realizar una biopsia diagnóstica se tenía como objetivo la aspiración terapéutica del material purulento, siendo preferible en estos casos la aspiración en el centro necrótico-purulento de la lesión. En las lesiones difusas sin captación de contraste la diana elegida correspondía al lugar más accesible con menor posibilidad de complicaciones.

Se tomaban entre 4-6 muestras mediante la técnica de aspiración y succión utilizando un trócar con una ventana de 10 mm de largo \times 2 mm de diámetro, orientando la apertura de la aguja inicialmente en las distintas posiciones del espacio. De manera rutinaria, se tomaban muestras 5 mm por encima y 5 mm por debajo del objetivo, orientando la aguja en la dirección hacia donde hubiese mayor probabilidad de obtener una muestra patológica de acuerdo con el TAC craneal (Martínez y Vaquero, 1993).



Figura 15. Colocación de marco de Leksell previo a realización de TAC craneal

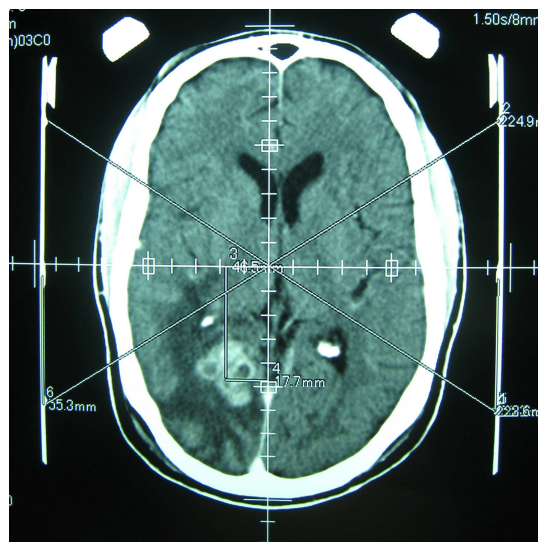


Figura 16: Localización de diana y aplicación de coordenadas x, y, z

3.3 Análisis de las muestras

Las muestras se enviaron de forma rutinaria a Anatomía Patológica y Microbiología. Las muestras enviadas a Anatomía Patológica se conservaron en formol mientras que las enviadas a Microbiología se conservaron en fresco para la realización de los análisis correspondientes. En los pacientes con una alta sospecha de presencia de abscesos piógenos con salida de material purulento se prescindió de la realización de análisis patológico.

3.1.1. Diagnóstico microbiológico

En las muestras enviadas se realizaron los siguientes análisis:

- Tinción de Gram.
- Cultivo bacteriano de aerobios y anaerobios.
- Tinción de Ziehl-Nielsen para detección de *Mycobacterium tuberculosis* y cultivo en medios adecuados.
- PCR para detección de virus JC (casos seleccionados).

-Cultivos virales y técnicas de hibridación in situ (casos seleccionados).

3.3.2 Diagnóstico patológico

Las muestras fueron analizadas por uno de los dos neuropatólogos de nuestro centro. Ante la sospecha de linfoma cerebral se remitieron al patólogo especialista en esta patología para su precisa caracterización.

En pacientes con dudas razonables sobre la apariencia patológica macroscópica de la biopsia, si el mal estado clínico del paciente requería un diagnóstico rápido para la optimización del tratamiento lo antes de posible, o bien si se había realizado una biopsia no diagnóstica previa, se realizó una extensión citológica con el objetivo de realizar un diagnóstico intraoperatorio.

Se aplicaron las siguientes tinciones:

-Tinción de hematoxilina eosina (HE).

-Giemsa.

-En casos de linfomas se realizó inmunoanálisis con anticuerpos monoclonales para determinar el fenotipo de la neoplasia (CD3, CD20, CD30, CD45RA, CD45RO, CD57, CD68, CD74).

-En muestras sugestivas de LMP se llevó a efecto la detección del ADN del poliomavirus JC mediante técnica de PCR.

Para establecer el diagnóstico de las lesiones biopsiadas se siguieron los siguientes criterios histológicos y moleculares considerando las patologías más frecuentes y específicas (Gray, 1993):

-Linfoma cerebral primario: generalmente de células B y alto o intermedio grado de malignidad. Proliferación neoplásica de elementos linfoides con células de aspecto

variable en función del subtipo histológico combinado con áreas de necrosis. Caracterización inmunohistoquímica del subtipo histológico. Infiltrados linfoides perivasculares con invasión endotelial

-Encefalitis toxoplásmica: proceso inflamatorio-necrótico con focos de encefalitis de predominio perivascular, calcificaciones distróficas y zonas más periféricas con trombosis vascular y necrosis. Presencia de pseudoquistes (bradizoítos) de *Toxoplasma gondii*. Presencia de gliosis reactiva.

-Leucoencefalopatía multifocal progresiva: áreas de desmielinización en sustancia blanca y macrófagos espumosos. Astroцитos hiperplásicos de aspecto monstruoso e hiperplasia oligodendroglial con cuerpos de inclusión intranucleares. Fenómenos de espongirosis. Aislamiento de virus JC por PCR.

-Tuberculosis intracraneal: fenómenos necróticos de aspecto caseoso con elementos inflamatorios. Acúmulos de elementos inflamatorios (linfocitos e histiocitos) y presencia de células de morfología epitelioides. Células multinucleadas tipo Langhans. Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes tras la administración de la tinción de Ziehl-Nielsen.

-Encefalopatía por HIV: infiltración perivascular por linfocitos y macrófagos con expansión del espacio perivascular y rarefacción de la sustancia blanca. Presencia de células gigantes multinucleadas asociadas a nódulo microgliales. Aislamiento del VIH en PCR.

4. Evolución tras la biopsia cerebral

4.1 Recogida de datos

En la recogida de datos en relación con la evolución tras la biopsia y la supervivencia de los pacientes se utilizaron las siguientes fuentes:

- Revisión de historia clínica en nuestro centro.
- Consulta con centro desde donde se derivó al paciente para realización de biopsia.
- Consulta en registro civil de Madrid de fecha de defunción.
- Llamada telefónica a familiares a número de teléfono registrado en el hospital.

4.2 Tratamiento y supervivencia

Se analizó si se llevaron a cabo tratamientos específicos tras la realización de la biopsia cerebral con el objetivo de tratar la patología diagnosticada. En caso de que no se realizase ningún tratamiento se identificó la causa de la abstención terapéutica (mal estado del paciente, negativa por parte de la familia, ausencia de cumplimiento del tratamiento).

En caso de fallecimiento del paciente durante el periodo de seguimiento, se analizó si se produjo por causas relacionadas con el SIDA o por otras enfermedades no relacionadas con la infección por el VIH. La supervivencia tras la biopsia se desglosó según los diferentes diagnósticos más frecuentes.

5. Descripción y definición de las cohortes

En nuestro centro se introdujo de forma generalizada el TARGA en los pacientes con SIDA a partir del último trimestre de 1996. Se consideró como punto de corte el año 1997, considerando que a partir de esa fecha se generalizó el tratamiento TARGA entre la población VIH; otros estudios similares en la literatura incluyeron el mismo punto de corte temporal como introducción del TARGA (Ammassari y col., 2000; Rosenow y Hirschfeld, 2007).

Se ha dividido a la población en un grupo que incluye las biopsias realizadas antes de la introducción del tratamiento TARGA (1992-1996), y un grupo en que las biopsias se realizaron tras la introducción sistemática en los pacientes con SIDA del TARGA (1997-2011). Se denomina al primero cohorte preTARGA y al segundo cohorte TARGA.

Se han realizado comparaciones de los diferentes datos relacionados con la incidencia de biopsias cerebrales, diagnósticos, tratamientos y supervivencia de los pacientes entre los dos grupos o cohortes descritas

6. Análisis estadístico de los resultados

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados, calculando medias y medianas como medidas de centralización, y desviación típica y percentiles como medidas de dispersión en función de la normalidad de los datos. Para las variables categóricas, los resultados se presentaron mediante frecuencias y porcentajes. La

normalidad de las variables numéricas se estudió con la prueba de Kolgomorov-Smirnov.

Para comparar las diferencias entre las medias de dos grupos, se han utilizado la prueba t de Student o Mann-Whitney en función de la normalidad de los grupos. Para estudiar la asociación entre variables categóricas, se ha usado la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Para estudiar la evolución en el tiempo de los distintos grupos, se han utilizado curvas de supervivencia comparándolas con la prueba Log-rank.

Se han utilizado los programas informáticos Excel y SPSS para la recogida y el análisis de los datos. Se consideran estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS

Con el material y métodos expuestos previamente se han obtenido los resultados que se exponen y desarrollan a continuación.

1. Análisis Descriptivo

1.1 Análisis de la población y de la infección por VIH

En el estudio se han recogido 113 pacientes con SIDA o VIH + en los que se ha llevado a cabo la realización de biopsias cerebrales mediante técnica estereotáctica entre los años 1992 y 2011, ambos inclusive². La edad media de los pacientes es 35,3 años (DE: 7,45). El 81 % de los pacientes son varones (91/113). El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta la realización de la biopsia es 56,8 meses (DE: 46,7). El principal factor de riesgo para la infección por VIH es la adicción a drogas por vía parenteral, presente en el 63,7 % de los pacientes; en el 6,2 % se desconoce la presencia de conductas de riesgo para la infección de VIH (tabla 11). El 51,3 % de los pacientes presentaban coinfección por VHC y/o VHB de forma concomitante.

Vías de adquisición de la infección	Nº de pacientes (%)
ADVP	71 (62,8)
Contacto heterosexual	23 (20,4)
Contacto homosexual	11 (9,7)
Transfusión	1 (0,9)
Desconocido	7 (6,2)

Tabla 11. Vías de adquisición de la infección por VIH.

²En un paciente se realizaron 2 biopsias cerebrales por 2 procesos diferentes; para facilitar el análisis de los datos lo abordaremos como dos pacientes distintos.

En la tabla 12 se expone la distribución de los pacientes de acuerdo con los estadios de clasificación revisada para la infección por VIH y definición de caso de SIDA (CDC, 1993); el 9,7 % de los pacientes no presentaban infección conocida por el VIH en el momento de la biopsia, constituyendo la lesión cerebral la primera manifestación de la infección y por tanto de SIDA. El 85,8 % de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de SIDA (estadios C1, C2, C3, A3, B3) según la clasificación de 1993. El 62,8 % del total de los pacientes se encuadraba en el estadio C3. La media del recuento de linfocitos T CD4+ previo a la realización de la biopsia era de 127,4 células/mm³ (DE 158,0) con una mediana de 80 células/mm³. En la figura 17 se expresa la distribución del recuento de CD 4+, objetivándose como más del 80 % de los pacientes presentaban una inmunosupresión grave (< 200 células/mm³).

Estadio	Nº de pacientes (%)
C3	54 (47,8)
C2	42 (37,2)
C1	16 (14,2)
B3	15 (13,3)
B2	14 (12,4)
B1	14 (12,4)
A3	9 (8,0)
A2	9 (8,0)
A1	6 (5,3)
No diagnóstico previo	5 (4,4)

Tabla 12. Distribución según los estadios de la clasificación de la CDC (1993).

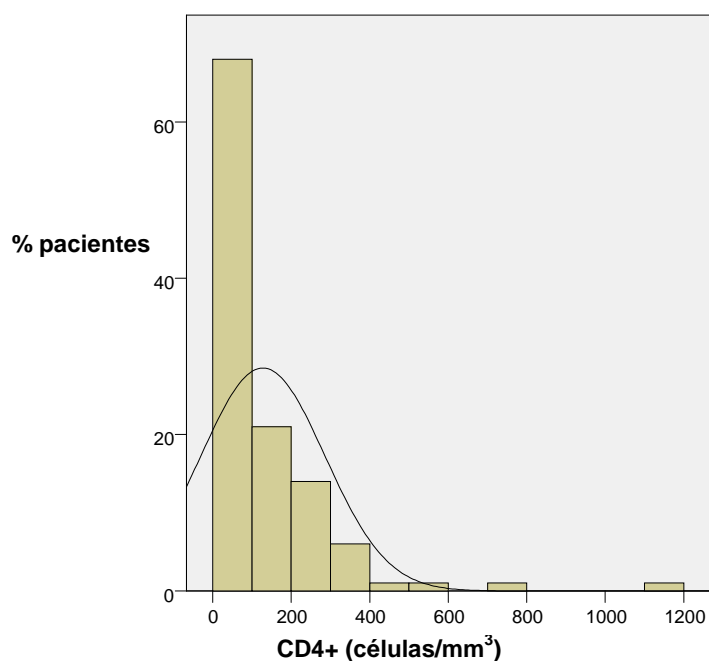


Figura 17. Distribución de niveles de linfocitos T CD4+ en la población estudiada.

En la tabla 13 se resume la incidencia de patologías previas relacionadas con el diagnóstico de SIDA según la clasificación de la CDC. Los diagnósticos más frecuentes fueron la candidiasis (47,8 %), la tuberculosis pulmonar (37,2 %) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (14,2 %). 14 pacientes (12,4 %) habían presentado patología tumoral definida como criterio de SIDA (sarcoma de Kaposi o linfoma de Hodgkin). 9 pacientes (8 %) habían sido diagnosticados y tratados con anterioridad de toxoplasmosis cerebral tras haberse realizado tratamiento empírico antitoxoplasma con evidencia de respuesta clínica y radiológica.

Patologías previas relacionadas con SIDA	Nº de pacientes (%)
Candidiasis	54 (47,8)
Tuberculosis	42 (37,2)
Neumonía por <i>Pn. jirovecii</i>	16 (14,2)
Neumonías bacterianas de repetición	15 (13,3)
Herpes zoster	14 (12,4)
Patología tumoral	14 (12,4)
Toxoplasmosis cerebral	9 (8,0)
Herpes simple	9 (8,0)
Retinitis por CMV	6 (5,3)
Leucoplasia oral vellosa	5 (4,4)
Criptosporidiasis	4 (3,5)
Síndrome de desgaste por VIH	3 (2,7)
LMP	1 (0,9)

Tabla 13. Antecedentes de patologías previas relacionadas con el SIDA

1.2 Tratamiento antirretroviral previo a la biopsia

En el momento del diagnóstico de la lesión cerebral que posteriormente sería biopsiada, 62 pacientes (54,9 %) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral, mientras que 37 pacientes (32,7 %) no habían recibido ninguno y 14 pacientes (17,7 %) lo habían abandonado o habían seguido el tratamiento de forma irregular. 48 pacientes (42,4 %) habían recibido tratamiento antirretroviral en pautas con 1 o 2 fármacos, y 14 pacientes (17,7%) con TARGA (tabla 14).

Tratamiento ART previo	Nº de pacientes (%)
Ninguno	37 (32,7)
Monoterapia	37 (32,7)
2 fármacos ART	11 (9,7)
TARGA	14 (17,7)
Abandono monoterapia o 2 fármacos	8 (7,0)
Abandono TARGA	6 (5,3)

Tabla 14. Tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de la lesión cerebral posteriormente biopsiada

En la tabla 15 y en la figura 18 se presenta la distribución de los niveles de linfocitos T CD4+ según el tratamiento antirretroviral previo a la biopsia cerebral, objetivándose el aumento de niveles de linfocitos CD4+ según la evolución del tratamiento antirretroviral (monoterapia, tratamiento con dos fármacos y TARGA), y el descenso de los mismos en caso de abandono o seguimiento irregular de los diferentes regímenes de tratamiento. Los pacientes que habían recibido TARGA presentaron niveles de linfocitos T CD4+ mayores que cualquiera de los otros subgrupos de forma estadísticamente significativa. Los pacientes en tratamiento con dos antirretrovirales presentaron mayores niveles de linfocitos T CD4+ que los que no habían recibido ningún tratamiento previo ($p=0,043$). Los pacientes en tratamiento con monoterapia presentaron niveles de CD4+ mayores que los pacientes sin tratamiento previo (56 células/mm³ vs 38 células/mm³) pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,154$). Aunque los pacientes que habían abandonado TARGA presentaban niveles mayores de CD4+ que los que no habían recibido ningún tratamiento (126 células/mm³ vs 38 células/mm³), esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,079$),

posiblemente por el escaso número de pacientes en el subgrupo que habían abandonado TARGA o presentaban un seguimiento irregular (tabla 16).

	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>	<i>Mediana</i>	<i>P25 –P75</i>
Ninguno	106,1	154,2	38,0	8,0-164,0
Monoterapia	91,9	102,4	56,0	33,0-123,0
ART 2 fármacos	140,2	91,3	126,0	56,0-214,0
TARGA	304,1	254,2	256,5	188,5-307,75
Abandono monoterapia/2 fármacos	45,8	48,5	28,5	9,75-73,75
Abandono TARGA	151,0	111,2	126,0	58,5-230,0

Tabla 15. Niveles de CD4+ en función de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de la lesión cerebral (en células /mm³).

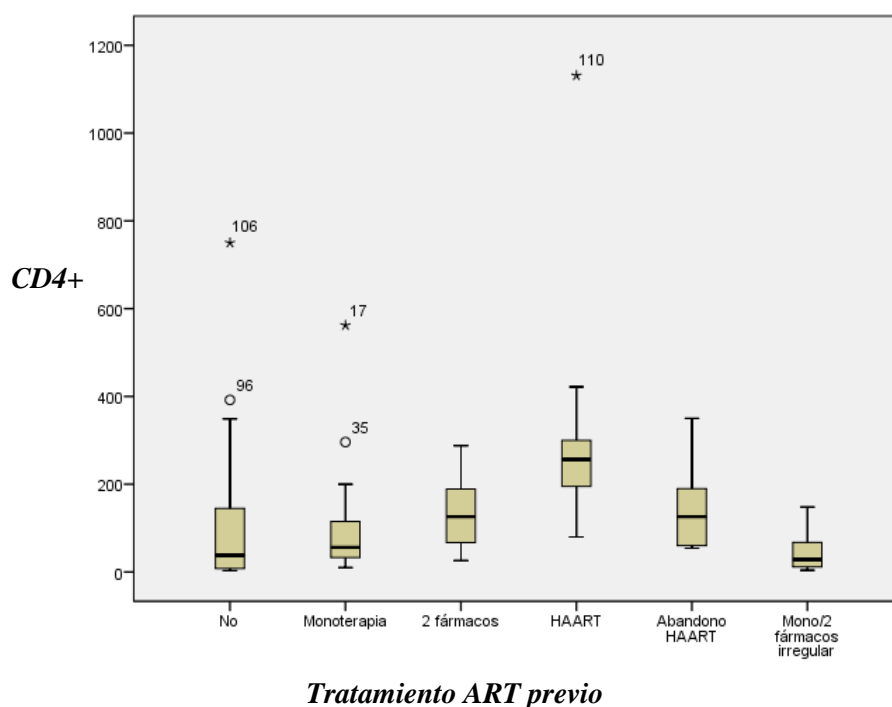


Figura 18. Gráfico de cajas indicativo de variación de niveles de CD4+ en función de tipo de tratamiento antirretroviral y del cumplimiento del mismo.

	Ninguno	Monoterapia	ART 2 fármacos	TARGA	Abandono monoterapia /2 fármacos	Abandono TARGA
Ninguno	-	p=0,154	<i>p=0,043</i>	<i>p<0,0001</i>	p=0,634	p=0,079
TARGA	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>	<i>p=0,006</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p=0,048</i>

Tabla 16. Comparación mediante U de Mann Whitney de los niveles de CD4+ entre diversas pautas de tratamiento antirretroviral previas.

1.3 Características clínicorradiológicas y tratamiento empírico

La clínica de presentación más frecuente fue la aparición de déficits neurológicos (tabla 17). Los déficits neurológicos variaron en función de la localización de las lesiones cerebrales. El 25,7 % de los pacientes presentaron crisis epilépticas.

Síntoma /signo clínico	Nº de pacientes (%)
Déficit neurológico	81 (71,7)
Crisis epilépticas	29 (25,7)
Cefalea	28 (24,8)
Fiebre	21 (18,6)
Alteración funciones superiores	16 (14,2)
Síndrome confusional	13 (11,5)
Neuropatías craneales	9 (8,0)
Hipertensión intracraneal	7 (6,2)

Tabla 17. Signos y síntomas clínicos de presentación

El diagnóstico radiológico se realizó únicamente con TAC craneal en el 58,4 % de los pacientes, complementándose con RMN cerebral en el 41,6 % restante. Cuando se realizó RMN, ésta aportó información adicional a la del TAC en cuanto a extensión de la enfermedad en el 46,8 % de los pacientes en los que se realizaron las dos pruebas. El 55,8 % de los pacientes presentaron una lesión única en las pruebas de imagen, mientras que en el 44,2 % restante se evidenció la presencia de lesiones cerebrales múltiples sin solución de continuidad. El 66,4 % presentaban captación de contraste en las pruebas de imagen.

En cuanto a la localización, se han agrupado las distintas localizaciones en varios subgrupos, tal como se ha comentado en el apartado Material y Métodos. La localización más frecuente la constituye la localización cortical o sustancia blanca unilateral en 59 pacientes (52,2 %). 20 pacientes (17,6 %) presentaban lesiones en ganglios basales o tálamo solas o asociadas a afectación cortical/subcortical. La afectación infratentorial (cerebelo o tronco del encéfalo) se evidenció en 22 pacientes (19,4 %). En la figura 19 se establecen las proporciones en cuanto a la localización, con imágenes radiológicas que ejemplifican la localización de las lesiones en cada subgrupo para facilitar su comprensión.

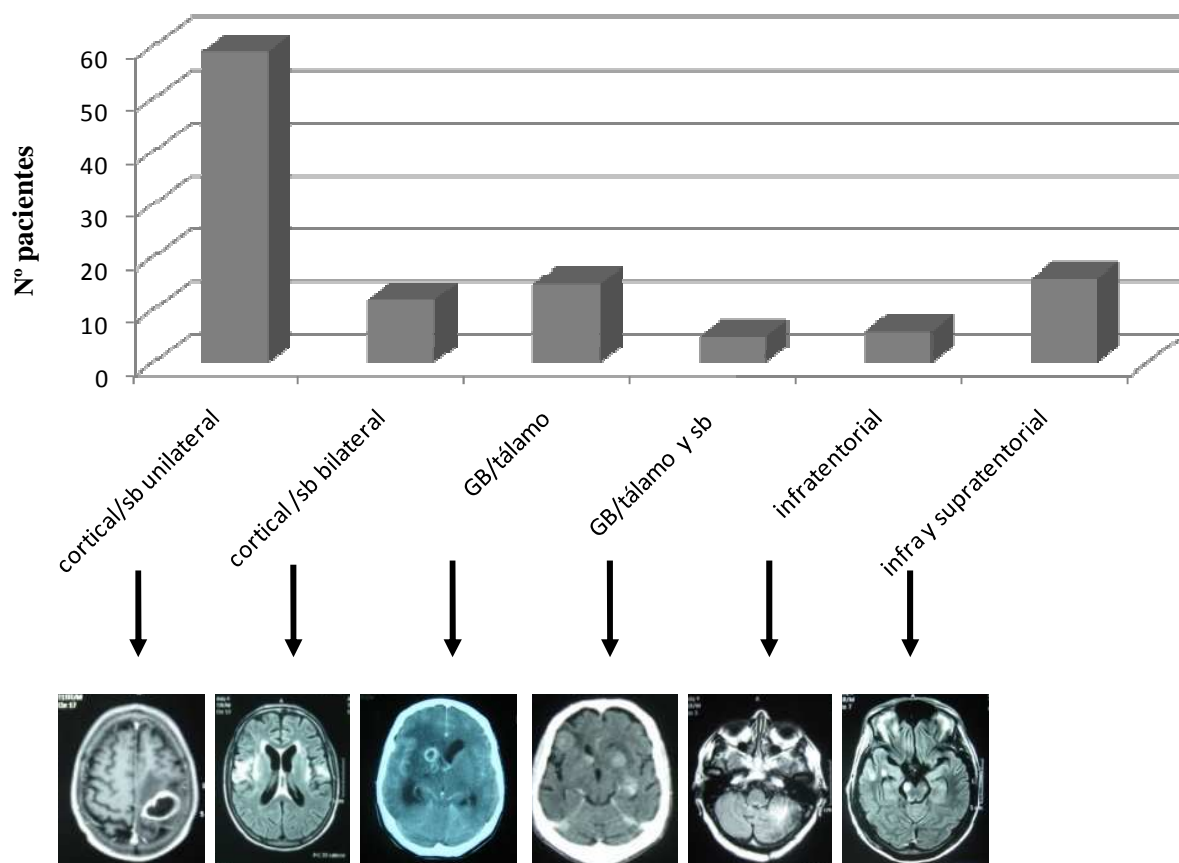


Figura 19. Localización de la patología cerebral

En función de los hallazgos de las pruebas radiológicas y de las características clínicas se estableció una sospecha diagnóstica (tabla 18). La toxoplasmosis cerebral constituyó la sospecha clínico-radiológico más frecuente (43,4 %), seguido de la LMP (23,4 %) y el linfoma cerebral primario (16,8 %). La frecuencia acumulada de estos tres diagnósticos suponía el 87,6 % del total de los pacientes que posteriormente se llegaron a biopsiar.

Sospecha diagnóstica	Nº de pacientes (%)
Toxoplasmosis	49 (43,4)
LMP	31 (27,4)
Linfoma	19 (16,8)
Absceso bacteriano	5 (4,4)
Tumor no linfoma	5 (4,4)
Encefalopatía VIH	2 (1,8)
Tuberculosis intracraneal	1 (0,9)
Absceso de causa vírica	1 (0,9)

Tabla 18. Sospecha diagnóstica basada en los hallazgos clínicos y radiológicos.

Basándose en el protocolo de tratamiento empírico antitoxoplasma y considerando de forma complementaria la sospecha clínicoradiológica que se había establecido, 72 pacientes (63,7 %) recibieron tratamiento de forma empírica previo a la realización de la biopsia cerebral. En 57 pacientes (50,4 %) se administró tratamiento antitoxoplasma (pirimetamina y sulfometoxazol); en 10 pacientes (8,8 %) se combinó la pauta empírica antitoxoplasma con otros tratamientos (antibióticos, antivirales, antituberculosos o antirretrovirales), mientras que 5 pacientes (4,4 %) recibieron tratamientos empíricos que no incluían tratamiento antitoxoplasma (tabla 19).

Tratamiento empírico	Nº de pacientes (%)
Ninguno	41 (36,2)
Antitoxoplasma	57 (50,4)
Antitoxoplasma asociado a otros tratamientos	10 (8,8)
Otros tratamientos	5 (4,4)

Tabla 19. Tratamiento empírico previo a la biopsia.

1.4 Diagnósticos de las biopsias cerebrales

Se realizaron 121 biopsias cerebrales mediante técnica estereotáctica en los 113 pacientes; en 1 paciente se realizó resección de una lesión cortical superficial mediante craneotomía guiada por estereotaxia en el mismo procedimiento de toma de biopsia. En 8 pacientes se repitió el procedimiento estereotáctico por ausencia de diagnóstico preciso tras el primer procedimiento; en 4 de estos pacientes se obtuvieron muestras patológicas claramente diferentes a la primera biopsia, pudiendo establecerse un diagnóstico en función del nuevo examen patológico y microbiológico; en los 4 pacientes restantes se corroboraron los hallazgos inespecíficos de la biopsia inicial, estableciéndose el diagnóstico de forma “burnout” de toxoplasmosis (3 pacientes) y leucoencefalopatía inespecífica (1 paciente) por la exclusión de otras patologías y la posterior buena evolución clínicorradiológica tras continuar con el tratamiento empírico antitoxoplasma en los pacientes con formas “burnout” de toxoplasmosis (ver Discusión).

Considerando lo anteriormente expuesto, se llegó a un diagnóstico final tras la realización de la biopsia cerebral en 110 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica en el 97,5 % de los pacientes; en los 3 pacientes en que la biopsia fue negativa esta no se repitió posteriormente por complicaciones postoperatorias (2 pacientes) o por empeoramiento de la situación clínica que contraindicaba un nuevo procedimiento quirúrgico (1 paciente). La rentabilidad diagnóstica por procedimiento (considerando positivas las biopsias inespecíficas que posteriormente fueron repetidas y en las que se corroboraron los hallazgos previos) fue del 94,2 % (114/121). Los diagnósticos se exponen en la tabla 20.

Diagnósticos	Nº de pacientes (%)
Linfoma cerebral primario	41 (36,3)
LMP	33 (29,2)
Toxoplasmosis cerebral	18 (15,9)
Tuberculosis intracraneal	5 (4,4)
Encefalopatía por VIH	3 (2,7)
Absceso bacteriano	3 (2,7)
<i>Nocardia</i>	1 (0,9)
<i>Str. milleri</i>	1 (0,9)
<i>Staph. epidermidis</i>	1 (0,9)
Tumor no linfoma	2 (1,8)
<i>Glioblastoma multiforme</i>	1 (0,9)
<i>Metástasis CPNCP</i>	1 (0,9)
Absceso fúngico	1 (0,9)
<i>Mucormycosis</i>	
Absceso por virus	1 (0,9)
<i>CMV</i>	
Absceso mixto (bacterias/ hongos)	1 (0,9)
<i>E. faecium/Rhodotorula rubra</i>	
Abscesos por otros protozoos	1 (0,9)
<i>Trypanosoma cruzii</i>	
Lenceuofalopatía inespecífica	1 (0,9)
No diagnóstico	3 (2,7)

Tabla 20. Diagnósticos de las biopsias.

El diagnóstico más frecuente fue el linfoma cerebral primario, presente en 41 pacientes (36,3 %), seguido de LMP en 33 pacientes (29,2 %) y toxoplasmosis cerebral

en 18 pacientes (15,9 %). Estos tres diagnósticos incluyeron el 81,4 % de los diagnósticos totales de la serie. En los 18 pacientes restantes (15,9 %) se diagnosticaron otras patologías diferentes a los tres diagnósticos más frecuentes, y que se han clasificado como “*resto de diagnósticos*”. En la figura 20 se muestran los diagnósticos agrupando los distintos tipos de abscesos cerebrales, para facilitar una mejor comprensión.

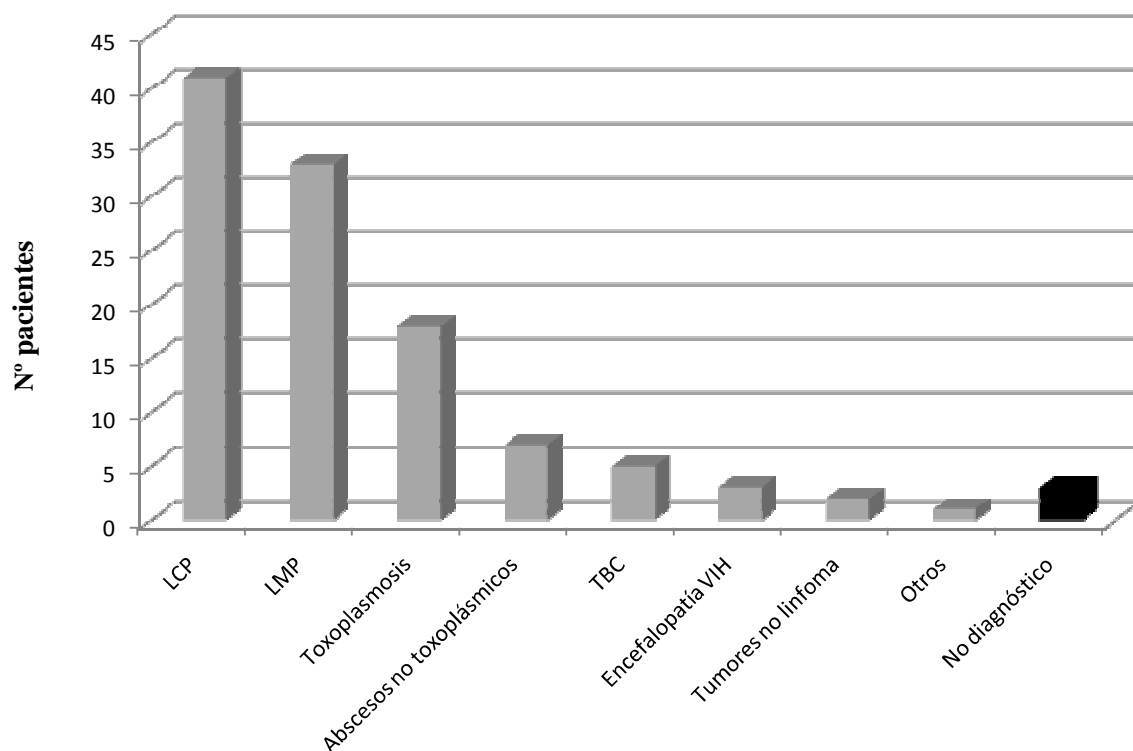


Figura 20. Distribución de los diagnósticos, agrupando los abscesos cerebrales en el grupo de abscesos no toxoplásmicos.

Comparando los resultados de los 110 pacientes en los que se llegó a un diagnóstico con la principal sospecha clínicorradiológica previa, en 57 pacientes (51,8

%) no existía coincidencia entre la sospecha y el resultado de la biopsia, siendo el resultado de la biopsia cerebral determinante para llegar a un diagnóstico diferente al inicialmente planteado. En 53 pacientes (48,1 %) la biopsia cerebral corroboró el juicio diagnóstico al que se había llegado con las pruebas previas.

1.5 Complicaciones postquirúrgicas

7 pacientes presentaron una hemorragia cerebral relacionada con el procedimiento (tabla 21). La tasa de hemorragia por paciente es 6,1 %, y por procedimiento 5,7 %. 5 pacientes fueron intervenidos de urgencia para evacuación del hematoma. 5 pacientes (4,4 %) fallecieron como consecuencia de la complicación hemorrágica derivada del procedimiento; los 2 pacientes restantes presentaron déficits neurológicos transitorios. En 2 pacientes la biopsia no fue diagnóstica por artefacto producido por el material hemorrágico.

Paciente	Localización biopsia	Evacuación quirúrgica	Éxito	Morbilidad	Resultado biopsia
1	Frontal	Si	48 h	-	Linfoma
2	Cerebelo	Si	48 h	-	Negativa
3	Parietal	Si	48 h	-	Toxoplasmosis
4	Frontal	Si	No	No	Negativa
5	Cerebelo	Si	20 d	-	Toxoplasmosis
6	Temporal	No	24 h	-	Linfoma
7	Frontal	No	No	Paresia transitoria MSD	Toxoplasmosis

Tabla 21. Complicaciones hemorrágicas de las biopsias cerebrales.

1.6 Tratamiento y supervivencia tras la biopsia cerebral

Tras la realización de la biopsia cerebral, 79 pacientes (69,9 %) recibieron tratamiento o continuaron con el tratamiento previo en función de los resultados obtenidos en la biopsia. En los 34 pacientes que no recibieron tratamiento la causa más frecuente de no adoptar medidas terapéuticas fue el fallecimiento o la mala situación clínica previa al posible tratamiento (25/34); de los 9 `pacientes restantes, 5 fallecieron por complicaciones derivadas de la biopsia cerebral, y en 4 pacientes la familia o el propio paciente rechazó tratamiento. El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento en función de los resultados de la biopsia varió según el diagnóstico alcanzado, siendo menor en los pacientes con linfoma cerebral primario (25/41, 58,5 %), que en los diagnosticados de LMP (25/33, 75,7 %), toxoplasmosis cerebral (16/18, 88,8 %) o en el resto de diagnósticos (14/15, 94,1 %) (figura 21).

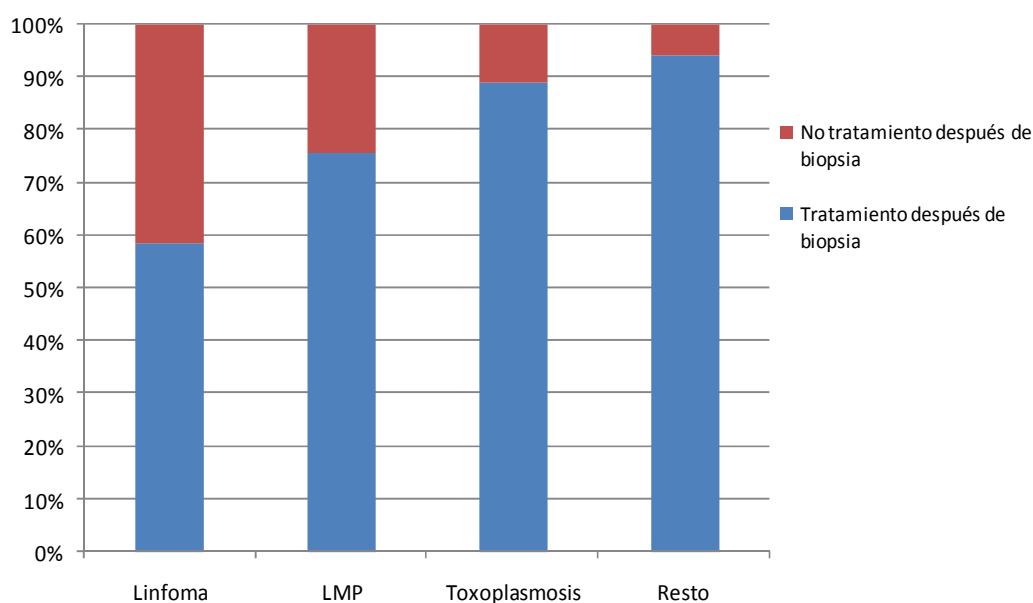


Figura 21. Tratamiento postbiopsia según los resultados.

La mediana de la supervivencia tras la biopsia cerebral fue de 3,09 meses mientras que la media fue 41,8 meses (DE: 7,72) (figura 22). Excluyendo a los pacientes que no recibieron tratamiento específico tras la biopsia la media de supervivencia fue 54 meses (DE: 10,01) y la mediana 6,3 meses (DE: 1,1). El seguimiento medio fue 783 días (26,1 m); 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Al final del seguimiento 19 pacientes (16,8 %) seguían vivos, mientras que 92 pacientes (81,4 %) habían fallecido. De los pacientes fallecidos, 85 pacientes (75,2 % del total, 92,3 % de los pacientes fallecidos) lo hicieron por causas directamente relacionadas con el SIDA, tanto por la patología cerebral biopsiada (72 pacientes) como por otras enfermedades relacionadas con el SIDA (13 pacientes); 7 pacientes (6,3 % de la serie, 7,2 % de los pacientes fallecidos) fallecieron por enfermedades no relacionadas con el SIDA.

En la figura 23 se observan las diferencias en supervivencia entre los diagnósticos más frecuentes. Los pacientes con linfoma cerebral presentaron una mediana de supervivencia de 1,9 meses (IC95: 1,1-2,6), significativamente menor que los pacientes con LMP (2,6 meses; IC95: 1,6-3,7; $p=0,006$) y toxoplasmosis cerebral (9,1 meses; IC95: 0,0-20,4; $p=0,001$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes con LMP y toxoplasmosis cerebral ($p=0,456$).

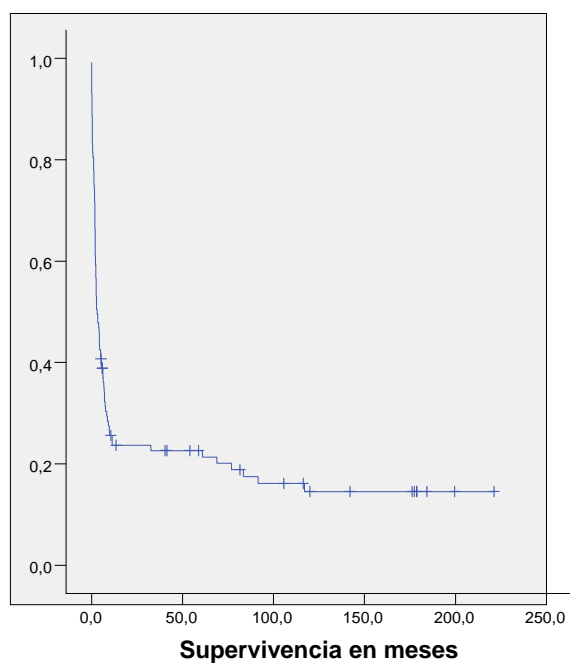


Figura 22. Curva de Kaplan Meier mostrando la supervivencia global de la serie

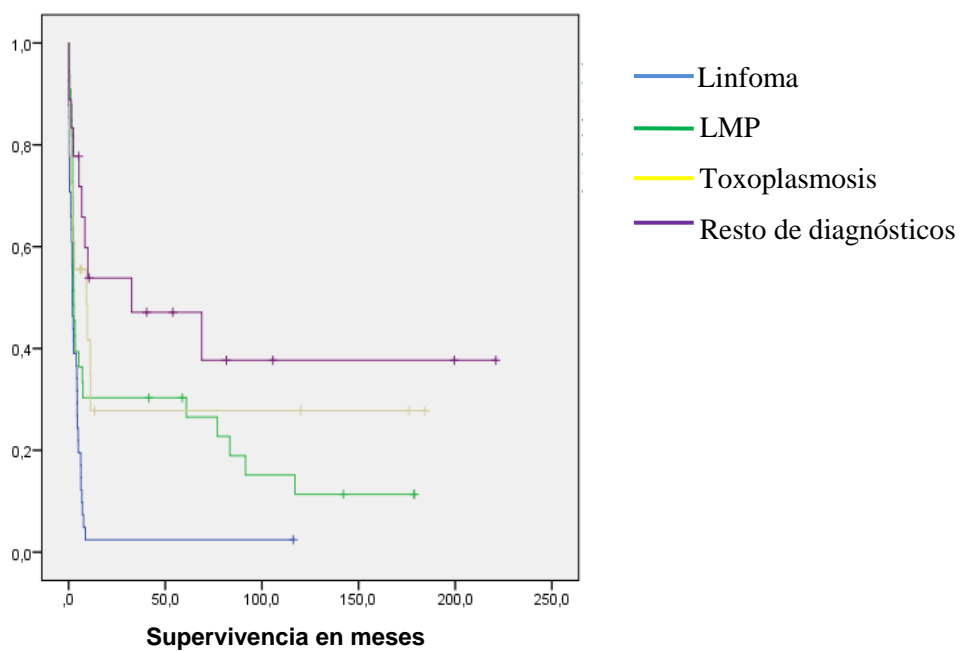


Figura 23. Supervivencia desglosada según los grupos diagnósticos más frecuentes

1.7 Distribución temporal de las biopsias

En la figura 24 se expone el número de pacientes en los que se realizó biopsia cerebral según el año de realización del procedimiento. En 1994 fue el año en que se realizaron biopsias cerebrales a un mayor número de pacientes (24 pacientes). A partir de 1997 se constata una tendencia a la disminución del número anual de pacientes VIH + que precisaron biopsia cerebral, que es especialmente evidente a partir de 1998. En los años sucesivos a 1997 el número de pacientes anuales que requirió biopsia cerebral se mantiene constante, oscilando entre 1 y 4 pacientes anuales.

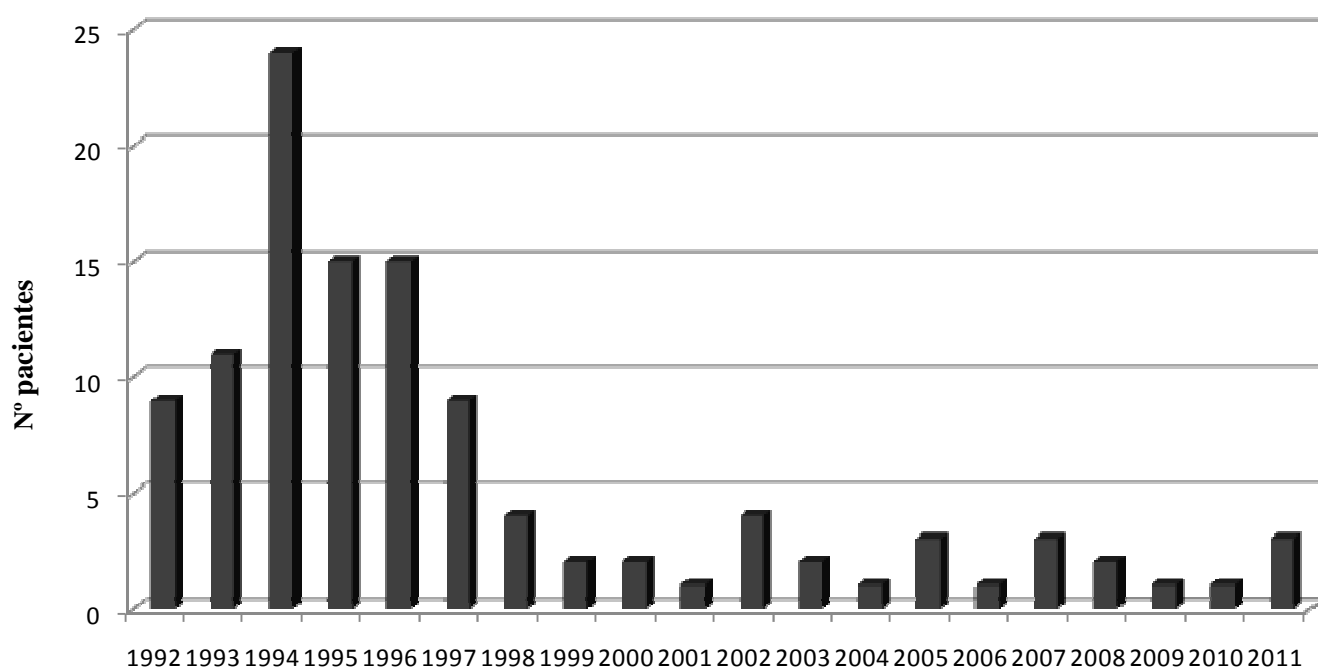


Figura 24. Distribución anual del número de pacientes VIH + en los que se realizó biopsia estereotáctica

*No se incluyen biopsias repetidas en un mismo paciente

2 Análisis Comparativos entre las Cohortes

De acuerdo con lo expuesto en Material y Métodos, se dividieron los pacientes del trabajo actual en dos grupos: cohorte preTARGA (biopsias realizadas antes de la introducción sistemática de la terapia TARGA en 1997), y TARGA (biopsias realizadas tras la introducción de TARGA con posterioridad a 1997 incluyendo ese mismo año). Las comparaciones estadísticas más relevantes de los diferentes parámetros que se describen en los siguientes apartados están expuestas de forma resumida en la tabla 23; en negrita se presentan los valores que presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

2.1 Comparación de datos demográficos

En el análisis estadístico no se objetivaron diferencias en las características demográficas entre los dos grupos en cuanto a sexo y mecanismo de transmisión del VIH: en los dos grupos predominó el sexo masculino y la transmisión secundaria a consumo de drogas por vía parenteral. Sí se observaron diferencias en cuanto a la edad, presentando una edad mayor de aparición de la patología cerebral en el grupo TARGA (37 años vs 34 años, $p = 0,011$). En el grupo TARGA se evidenció una tendencia sin alcanzar significación estadística a un mayor tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta la aparición de la patología cerebral (73,3 meses en el grupo TARGA vs 48,08 meses en el preTARGA, $p = 0,066$).

Características	Serie completa <i>n=113</i>	PreTARGA <i>n= 74</i>	TARGA <i>n=39</i>	Valor p
<i>Sexo masculino, %</i>	80,5	78,4	84,6	0,426
<i>Edad (media)</i>	35,3 +/- 7,4	34,3 +/-7,06	37,2 +/- 7,9	0,011
<i>Edad (mediana)</i>	34	33	37	
<i>Transmisión VIH (%)</i>				0,872
<i>ADVP</i>	62,8	63,5	61,5	
<i>Homosexual</i>	9,7	8,1	12,8	
<i>Heterosexual</i>	20,4	20,3	20,5	
<i>Otros</i>	0,9	1,4	0,0	
<i>Desconocida</i>	6,2	6,8	5,1	
<i>Coinfección virus hepatitis (%)</i>	51,3	50,1	53,8	
<i>VHC</i>	23,0	20,3	28,2	
<i>VHC y VHB</i>	22,1	23,0	20,5	
<i>VHB</i>	6,2	6,8	5,1	
<i>Tiempo desde diagnóstico, meses (media)</i>	56,8 +/-46,7	48,1 +/-36,5	73,3 +/- 58,5	0,066
<i>Tiempo desde diagnóstico, meses (mediana)</i>	48	39	72	
<i>Desconocimiento de VIH (%)</i>	9,7	5,4	17,9	0,032
<i>Diagnóstico previo de SIDA (%)</i>	85,8	91,9	74,4	0,011
<i>CD4+ céls /mm³ (media)</i>	127,4 +/- 157,9	84,8 +/- 91,7	208,3 +/- 217,1	<0,0001
<i>CD4+ céls /mm³ (mediana)</i>	80	54,00	183,00	
<i>Serología Toxoplasma +</i>	52,2	52,7	51,3	0,88
<i>Tratamiento antirretroviral (%)</i>	67,3	70,3	61,5	0,465
<i>Caract. Neurorradiológicas (%)</i>				
<i>Lesiones múltiples,</i>	44,2	39,2	53,8	0,136
<i>Captación de contraste</i>	67,3	60,8	79,5	0,044
<i>Coincidencia con sospecha clínicorradiológica previa</i>	51,8	51,4	52,6	0,901
<i>Tratamiento empírico previo (%)</i>				
<i>Ninguno</i>	36,3	33,8	41	0,579
<i>Antitoxoplasma</i>	50,4	62,2	28,4	0,0012
<i>Otros tratamientos</i>	13,2	4,1	30,7	0,037
<i>Tratamiento tras la biopsia (%)</i>	69,9	68,9	71,8	0,751
<i>Diagnósticos (%)</i>				
<i>Linfoma</i>	36,3	40,5	28,2	0,275
<i>LMP</i>	29,2	35,1	17,9	0,09
<i>Toxoplasmosis</i>	15,9	13,5	20,5	0,486
<i>Resto de diagnósticos</i>	15,9	8,1	30,8	0,042

Tabla 22. Comparaciones estadísticas entre variables estadísticas entre las cohortes TARGA y preTARGA.

2.2 Comparación de datos relacionados con la infección por VIH

En el grupo TARGA existe una mayor proporción de pacientes que desconocían la infección por el VIH (17,9 vs 5,4 %, $p=0,032$), en los que la primera manifestación de la infección por VIH fue la lesión cerebral biopsiada. El 91, 9 % de los pacientes del grupo TARGA ya cumplía criterios diagnósticos de SIDA de forma previa al diagnóstico de la lesión cerebral, frente al 74, 4% en el grupo TARGA, alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,011$). Comparando las enfermedades relacionadas con el diagnóstico de SIDA, no se encontraron diferencias significativas entre los diagnósticos más frecuentes (tuberculosis, candidiasis y neumonía por *Pn. jirovecii*), aunque el grupo preTARGA presentó una mayor incidencia de herpes zoster ($p=0,021$), mientras que en el grupo TARGA existía una mayor incidencia de neumonías bacterianas de repetición ($p=0,026$). El grado de inmunosupresión es mayor en los pacientes en el grupo preTARGA, presentando niveles de linfocitos TCD4+ significativamente menores que en el grupo TARGA (mediana 54 células/mm³ vs 183 células/mm³, $p<0,0001$).

2.3 Comparación de incidencia de biopsias cerebrales

El número de pacientes VIH+ que precisaron una biopsia estereotáctica disminuyó de forma drástica a partir del año 1997 coincidiendo con la generalización del tratamiento TARGA (tabla 24). En el año 1997 se realizaron 9 biopsias, lo que supone una reducción entre el 40 y el 70 % con respecto a los años anteriores; podría considerarse un año de transición en el que todavía el TARGA no se había extendido a toda la población VIH y todavía había un importante número de pacientes severamente

inmunosuprimidos. En el gráfico de la figura 25 se muestra la tendencia a la disminución de biopsias con la introducción de TARGA.

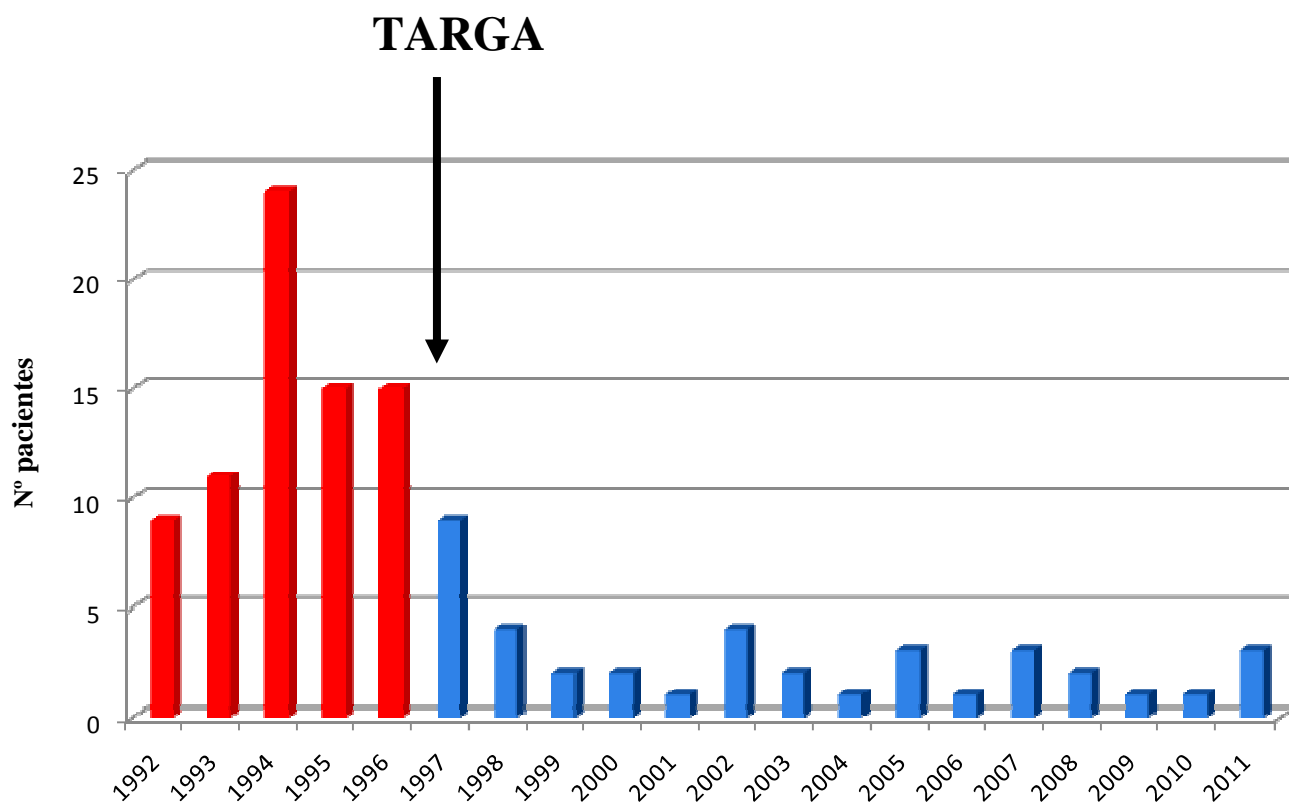


Figura 25. Distribución anual del número de pacientes VIH + en los que se realizó biopsia estereotáctica

■ Previo a introducción de TARGA

■ Tras introducción de TARGA

*No se incluyen biopsias repetidas en un mismo paciente

Año	Biopsias estereotácticas en pacientes VIH+
1992	9
1993	11
1994	24
1995	15
1996	15
1997	9
1998	4
1999	2
2000	2
2001	1
2002	4
2003	2
2004	1
2005	3
2006	1
2007	3
2008	2
2009	1
2010	1
2011	3

Tabla 23. Número de pacientes VIH + en los que se realizó biopsia estereotáctica en cada año.

*No se incluyen biopsias repetidas en un mismo paciente

2.4 Sospecha diagnóstica y tratamientos empíricos previos

En el grupo TARGA se evidencia una mayor incidencia de lesiones con captación de contraste en las pruebas radiológicas, alcanzando este valor significación estadística (79,5 % vs 60,8 %, $p=0,044$). También se objetiva una mayor tendencia a presentar lesiones múltiples en el grupo TARGA aunque sin alcanzar significación estadística (53,2 % vs 39,8 %, $p=0,136$). No se encontraron diferencias relacionadas con la localización radiológica de las lesiones. No hubo diferencias en cuanto a la coincidencia con la sospecha radiológica previa entre las dos cohortes, aunque sí se ha objetivado una variación a lo largo de los años, aumentando la concordancia progresivamente durante el periodo preTARGA (alcanzando el cénit en 1996), para luego posteriormente disminuir de nuevo durante el periodo TARGA (figura 26).

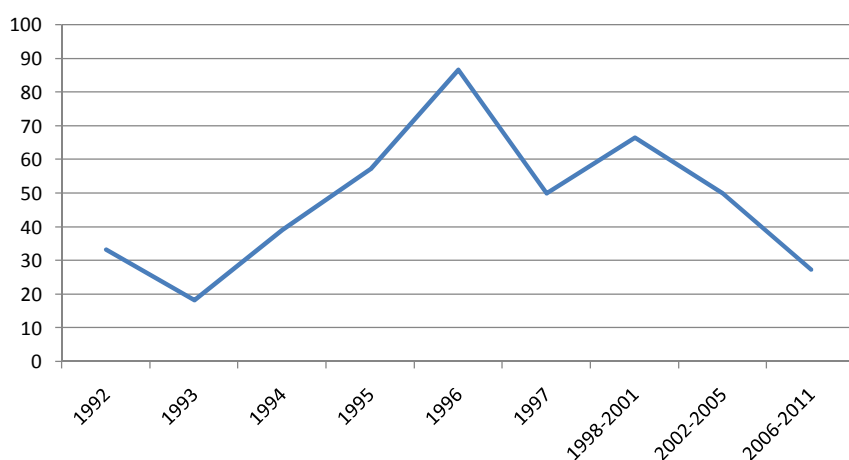


Figura 26. Variación anual de la concordancia del diagnóstico final alcanzado con la biopsia cerebral con la sospecha clínicorradiológica previa (en porcentaje de concordancia positiva). A partir de 1997 se han agrupado los resultados en periodos de 4-6 años por el reducido número de biopsias anuales.

En el grupo preTARGA, hubo una mayor incidencia de pacientes que recibieron tratamiento antitoxoplasma empírico antes de la biopsia (62,2 % vs 28, 2%, $p=0,0012$). Por el contrario, fue mayor la incidencia de regímenes terapéuticos que incluían otros tratamientos (antifúngicos, antirretrovirales, antibióticos, antituberculostáticos) asociados o no al tratamiento empírico antitoxoplasma (30,7 % vs 4,1 %, $p<0,001$). Aunque en el grupo TARGA hubo una mayor incidencia de pacientes que no recibieron ningún tratamiento empírico previo a la biopsia estereotáctica (41,0 % vs 33,8 %), las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,579$).

No hubo diferencias entre los dos grupos en lo que respecta al porcentaje de pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de la lesión cerebral; en el grupo preTARGA el 70,5 % de los pacientes estaba siendo tratado o lo había sido en algún momento de la enfermedad con cualquier combinación de tratamiento antirretroviral, mientras que en el grupo TARGA este porcentaje es ligeramente inferior (61,5 %), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,57$).

2.5 Comparación entre los diagnósticos

Los diagnósticos más frecuentes durante la era preTARGA (linfoma cerebral primario, LMP y toxoplasmosis) presentaron una disminución porcentual en el número total de diagnósticos alcanzados mediante la biopsia cerebral tras la instauración del TARGA; esta disminución no ha alcanzado significación estadística en cada diagnóstico por separado (tabla 22). El grupo de resto de diagnósticos (diferentes de LMP, linfoma y toxoplasmosis) presentó una mayor incidencia en el grupo TARGA (30,8 % vs 8,1% en el grupo preTARGA) alcanzando esta diferencia significación estadística ($p=0,042$).

En la figura 27 se divide el periodo TARGA en tres quinquenios con el objetivo de agrupar el escaso número de biopsias anuales en el periodo TARGA. Si bien durante el quinquenio 1997-2001 la distribución de los diagnósticos es similar a la era preTARGA (mayor número de casos de linfomas cerebrales primarios, seguidos de LMP y toxoplasmosis), a partir del siguiente quinquenio disminuyen de forma importante. Por el contrario, en la cuarta columna se objetiva la evolución de diagnósticos diferentes a los tres más habituales (*resto de diagnósticos*) que tras una disminución inicial en los primeros años tras la instauración del tratamiento TARGA (1997-2001), se ha mantenido estable siendo el grupo más frecuente en los dos siguientes períodos. En la tabla 24 se detallan los casos incluidos dentro del grupo de resto de diagnósticos antes y después de la instauración de TARGA.

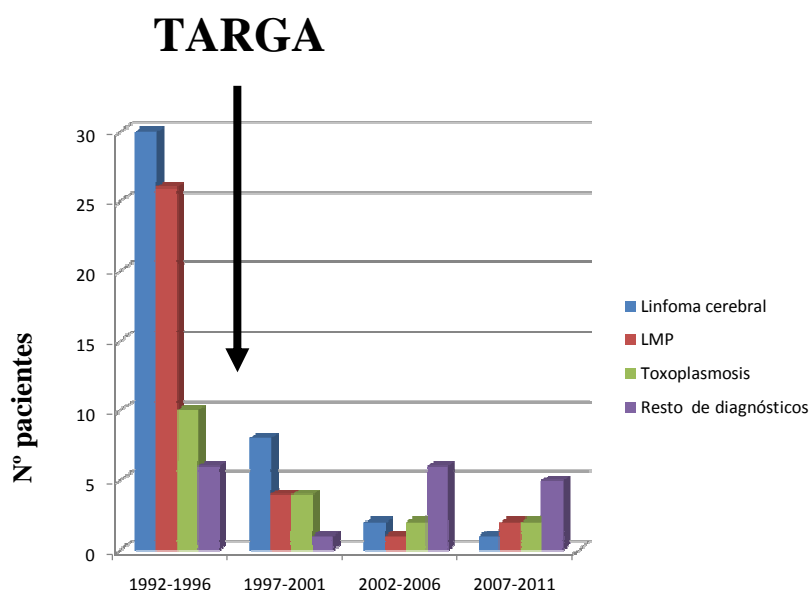


Figura 27. Evolución de los diagnósticos más frecuentes agrupando los años en quinquenios.

PreTARGA		TARGA	
Abscesos	3	Abscesos	3
<i>E. faecium y rhodotorula rubra</i>	1	<i>Nocardia</i>	1
<i>Mucormycosis</i>	1	<i>Str. Milleri</i>	1
<i>CMV</i>	1	<i>Staph. epidermidis</i>	1
Tuberculoma	3	Encefalopatía por VIH	3
		Tumores no linfomatosos	2
		<i>Metástasis CPNCP</i>	1
		<i>Glioblastoma multiforme</i>	1
		Tuberculoma	2
		Enfermedad de Chagas	1
		Encefalopatía indeterminada	1

Tabla 24. Diagnósticos incluidos en el grupo de resto de diagnósticos desglosados según los periodos preTARGA y TARGA.

2.6 Análisis de la inmunosupresión según los diagnósticos

Los pacientes con toxoplasmosis y los pacientes encuadrados dentro del grupo de resto de diagnósticos presentaban unos niveles de linfocitos T CD4+ significativamente mayores en el grupo TARGA. Los pacientes con LMP en el grupo TARGA presentaban una tendencia a presentar un recuento mayor de linfocitos T

CD4+ que los del grupo preTARGA (225 células/mm³ vs 92 células/mm³), pero sin alcanzar significación estadística (p=0,09). Los pacientes con linfoma cerebral primario presentaban un similar grado de inmunosupresión entre los dos grupos (tabla 25).

<i>Diagnóstico</i>	<i>Cohorte</i>	<i>Mediana</i>	<i>DT</i>	<i>Rango intercuartílico</i>	<i>p</i>
Linfoma	<i>preTARGA</i>	43,5	113,7	9,5-81,25	0,35
	<i>TARGA</i>	60,0	110,7	23-190	
LMP	<i>preTARGA</i>	92	66,2	48,75-160,25	0.09
	<i>TARGA</i>	225	149,8	84-331	
Toxoplasmosis	<i>preTARGA</i>	33	83,0	18,5-43,75	0,004
	<i>TARGA</i>	234	134,1	40,75-300	
Resto	<i>preTARGA</i>	53	52,3	53-98,5	0,013
	<i>TARGA</i>	240,5	323,8	240,5-367	

Tabla 25. Comparación entre los niveles de CD4+ (células/mm³) según el diagnóstico final en cada cohorte.

2.7 Tratamiento y supervivencia tras la biopsia cerebral

No existieron diferencias entre los dos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de acuerdo con el resultado de la biopsia (68,9 % en el grupo preTARGA frente a 71,8 % en el grupo TARGA). Entre los pacientes que no recibieron tratamiento la causa más frecuentes fue la mala situación clínica o el éxitus antes de iniciar el tratamiento, siendo más evidente entre los pacientes en el grupo preTARGA (78 vs 63%), sin alcanzar significación estadística.

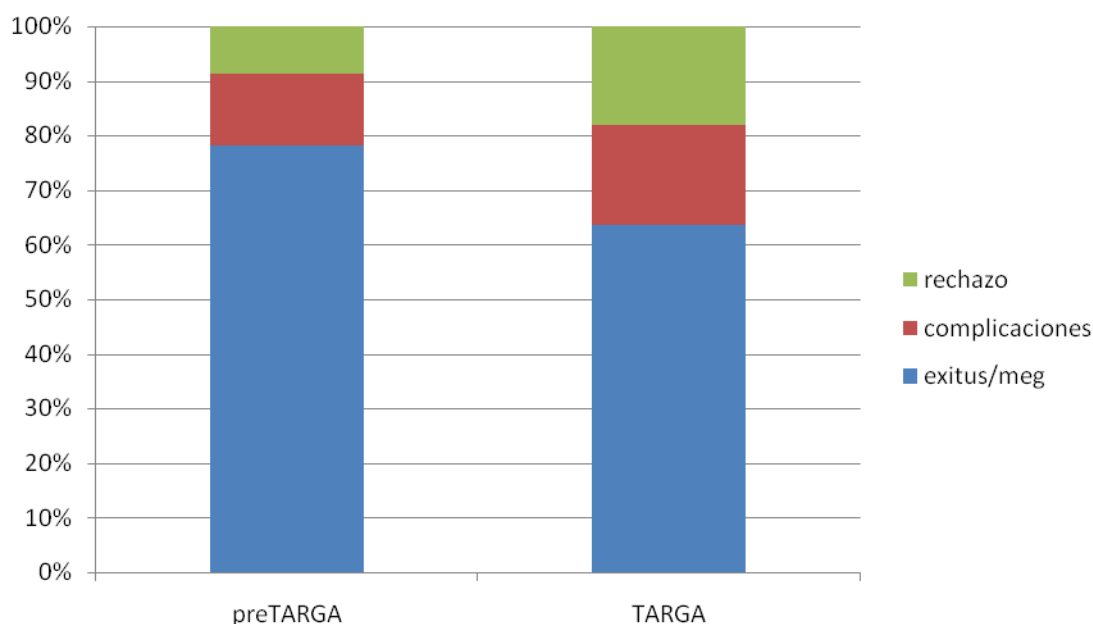


Figura 28. Causas de abstención terapéutica tras resultado de la biopsia desglosadas en cada grupo (en porcentaje de pacientes)

El 91,9 % de los pacientes en el grupo preTARGA fallecieron por causas relacionadas con el SIDA, mientras que en el grupo TARGA el porcentaje fue del 43,6 % ($p < 0,001$). Entre los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, el 19 % (4/21) en el grupo TARGA lo hicieron por causas no relacionadas con el SIDA, mientras que en el grupo preTARGA solamente el 4,2 % (3/71) fallecieron por causas ajenas al SIDA, alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,024$)

La mediana de supervivencia en el grupo preTARGA fue 2,3 meses (IC 95: 1,9-2,7), mientras que en el grupo TARGA fue 9,9 meses (IC 95: 0,0-81,0), alcanzando esta diferencia significación estadística ($p < 0,0001$). Si se analizan exclusivamente los pacientes en los que se realizó tratamiento específico de la patología que presentaban excluyendo a los pacientes en que no se realizó ningún tratamiento ($n = 79$), los pacientes del grupo TARGA también presentaron una mediana de supervivencia mayor (11,9

meses) que los pacientes del grupo preTARGA (4,3 meses), alcanzando esta diferencia significación estadística ($p<0,0001$). En la figura 29 se compara mediante curvas de supervivencia de Kaplan Meier la supervivencia entre los dos grupos. En la tabla 26 se muestran las supervivencias estimadas a 1, 3, 6 y 12 meses de forma global y en los dos grupos. En las tabla 27 se establecen comparaciones entre los pacientes diagnosticados de linfoma, LMP y toxoplasmosis antes y después de la introducción del tratamiento TARGA.

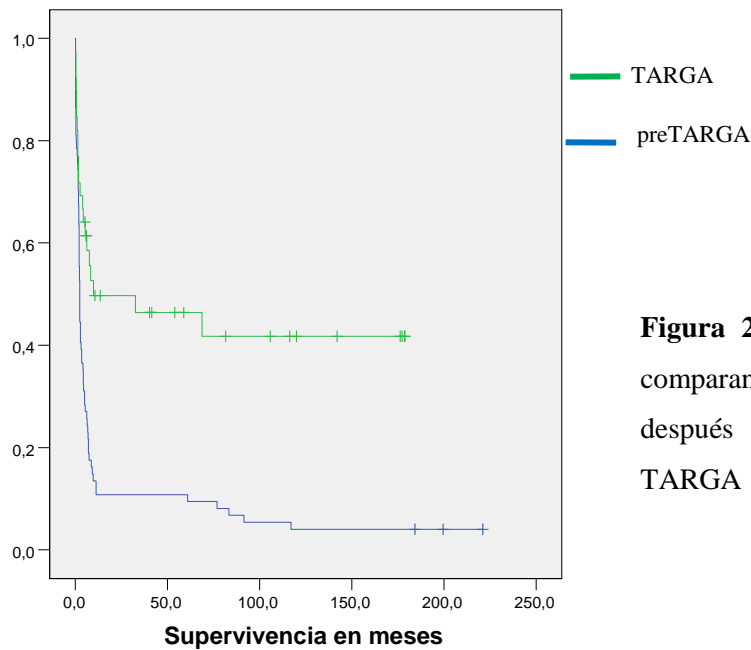


Figura 29: Curva de Kaplan Meier comparando la supervivencia antes y después de la introducción de TARGA

	1 m	3 m	6 m	12 m	5 años	10 años
Global	80,5 %	50,4 %	38,9 %	23,7 %	21,4 %	16,2 %
PreTARGA	78,0 %	40,5 %	27,0 %	10,8%	10,8%	4,1 %
TARGA	84,6 %	69,2 %	61,4 %	49,8 %	46,5 %	41,9 %

Tabla 26. Supervivencia en la serie global y desglosada en los dos grupos.

Diagnósticos	Cohortes	Supervivencia					
		1 m	3 m	6 m	12 m	5 a	10 a
Linfoma	<i>Global</i>	70,7	39,0	19,5	2,4	2,4	-
	<i>preTARGA</i>	70,0	36,7	16,7	0	0	0
	<i>TARGA</i>	72,7	45,5	27,3	9,1	9,1	-
LMP	<i>Global</i>	90,9	45,5	36,4	30,3	30,3	11,4
	<i>preTARGA</i>	92,3	38,5	26,9	19,2	19,2	0
	<i>TARGA</i>	85,7	71,4	71,4	71,4	71,4	71,4
Toxoplasmosis	<i>Global</i>	77,8	61,1	55,6	27,8	27,8	27,8
	<i>preTARGA</i>	80,0	60,0	50,0	10,0	10,0	10,0
	<i>TARGA</i>	75,0	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
Resto de diagnósticos	<i>Global</i>	88,9	77,8	71,8	53,8	47,1	37,7
	<i>preTARGA</i>	66,7	50,0	50,0	33,3	33,3	33,3
	<i>TARGA</i>	100,0	91,7	82,5	64,2	53,5	-

Tabla 27: Porcentajes estimados de supervivencia para cada uno de los tres diagnósticos más frecuentes, antes y después de la introducción de TARGA.

2.8 Supervivencia según TARGA

El tratamiento TARGA tras la realización de la biopsia independientemente del periodo en que se realizó la biopsia también constituyó un factor pronóstico. La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron TARGA fue de 91,5 meses (IC95: 34,7-148,2), mientras que los pacientes que no recibieron TARGA la mediana de supervivencia fue de 2,1 meses (IC95:1,8-2,4), alcanzando estas diferencias significación estadística ($p < 0,0001$). En la figura 30 se expone la estimación de supervivencia según el TARGA postbiopsia.

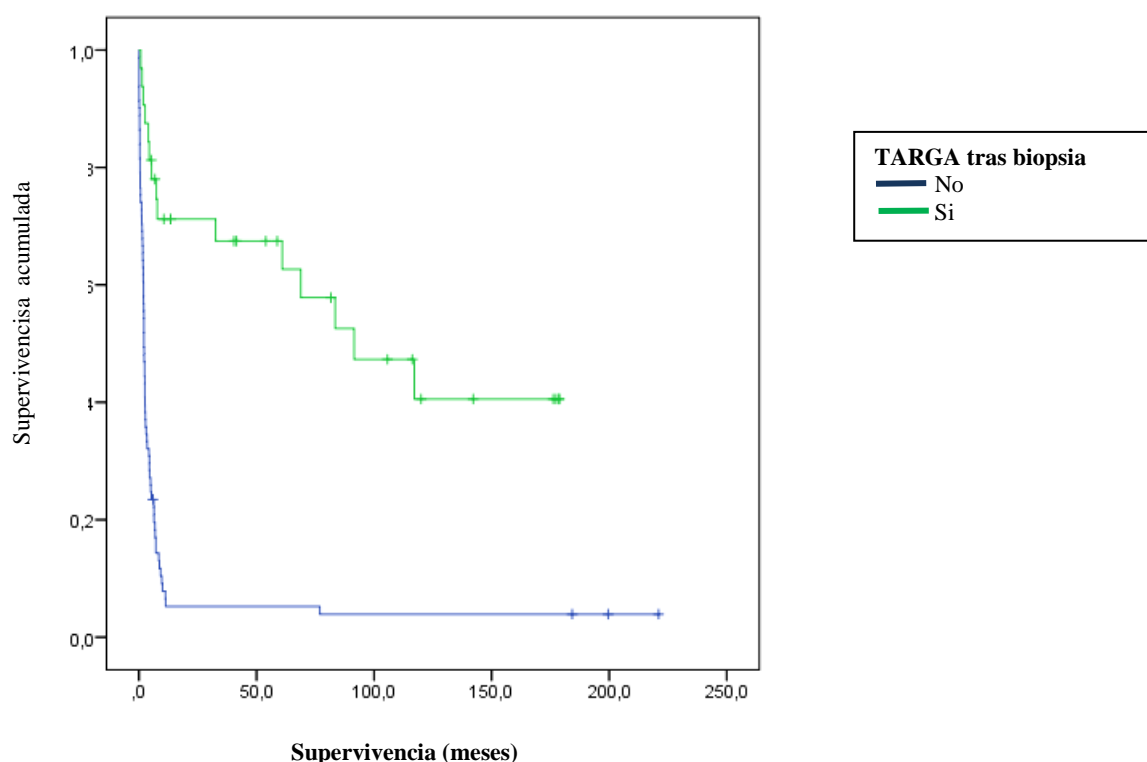


Figura 30. Curva de Kaplan Meier mostrando la supervivencia en función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico independientemente de la cohorte asignada.

Los pacientes con LMP y toxoplasmosis que recibieron tratamiento con TARGA presentaron supervivencias más prolongadas con significación estadística. Los pacientes con linfomas presentaron una tendencia a una mejor supervivencia (4,3 meses vs 1,3 meses) aunque sin significación estadística ($p=0,058$). En los pacientes del grupo de “resto de diagnósticos” también se objetivó una tendencia a presentar mayor supervivencia entre los pacientes que recibieron TARGA (68,8 meses vs 6,7 meses) sin alcanzar significación estadística ($p=0,138$). En la tabla 28 se exponen las supervivencias desglosadas según los diagnósticos. En la figura 31 se exponen las

curvas de Kaplan Meier desglosadas por cada diagnóstico con la estimación de supervivencia.

Diagnóstico	<i>TARGA postbiosia</i>	Mediana	DT	Intervalo confianza 95%	p
Linfoma	<i>No</i>	1,9	0,34	1,2-2,5	0,058
	<i>Si</i>	4,3	0,39	3,5-5,1	
LMP	<i>No</i>	2,2	0,1	1,9-2,5	<0.001
	<i>Si</i>	91,5	24,0	44,4-138,5	
Toxoplasmosis	<i>No</i>	3,09	4,1	0,0-11,2	0,037
	<i>Si</i>	13,4	-	-	
Resto	<i>No</i>	6,7	4,1	0,0-14,9	0,138
	<i>Si</i>	68,8	34,6	0,8-136,8	

Tabla 28. Supervivencia en función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico.

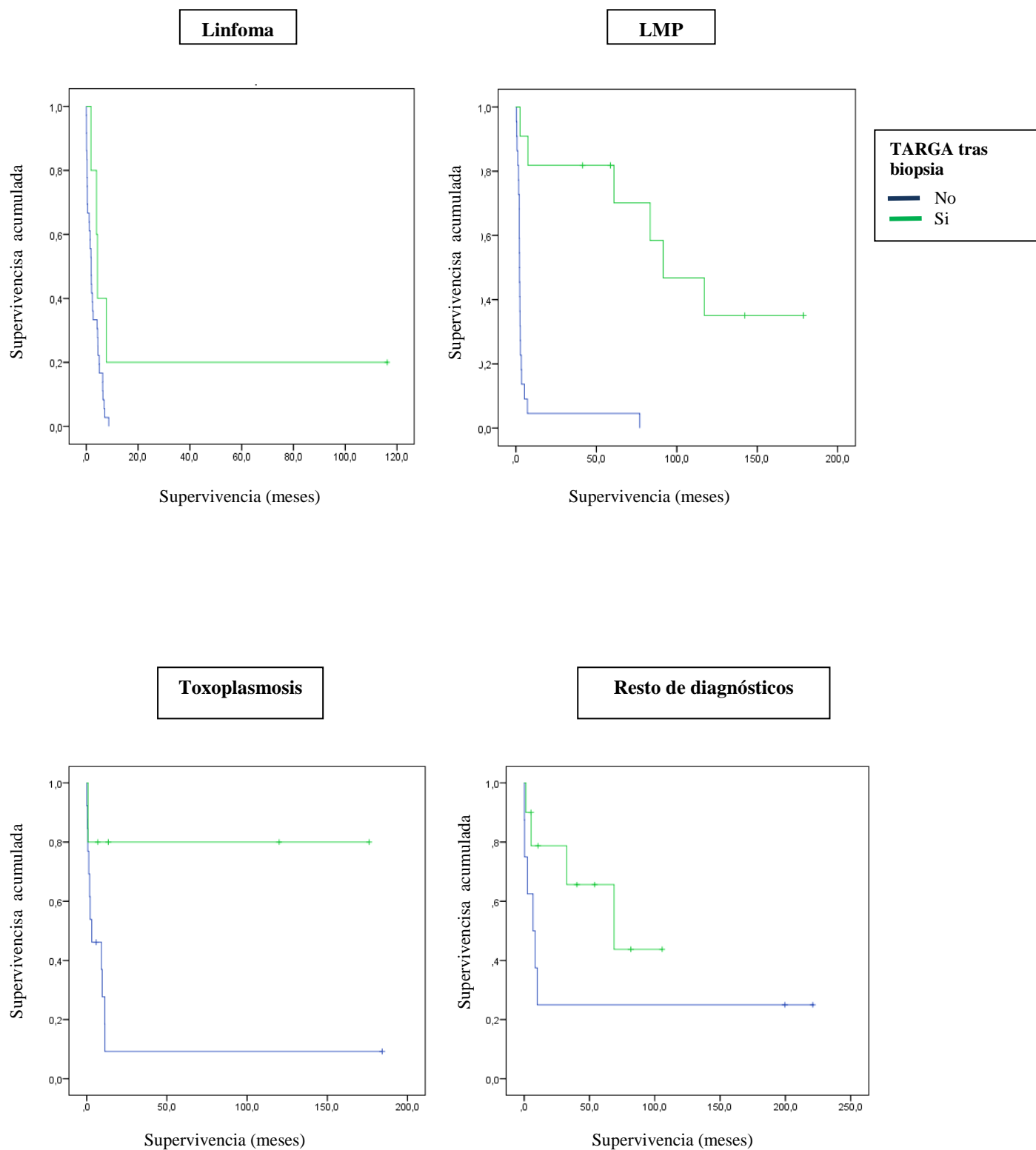


Figura 31. Curvas de Kaplan Meier mostrando la supervivencia en función de si se asoció TARGA tras el diagnóstico según el diagnóstico o grupo de diagnósticos.

V. DISCUSIÓN

1. Influencia de TARGA en supervivencia de los pacientes

La introducción del tratamiento antirretroviral ha reducido de forma considerable la incidencia de infecciones oportunistas y la patología tumoral relacionadas con el SIDA entre los pacientes infectados por el VIH, lo que ha conllevado una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes. En el inicio de la era TARGA, Palella y col. (1998), en un artículo ya clásico, demostraron la inmediata y drástica disminución de la mortalidad de los pacientes con SIDA y la relación con la aparición de los nuevos tratamientos antirretrovirales y el uso de terapias más agresivas (figura 32).

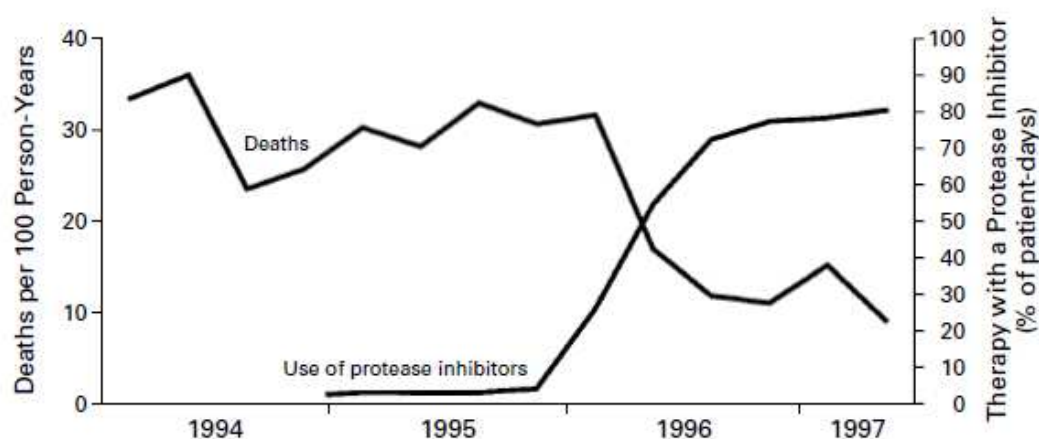


Figura 32. Mortalidad y frecuencia del uso de la combinación del tratamiento antirretroviral unido a los inhibidores de la proteasa entre los pacientes VIH+ y CD4+<100 céls/mm³. Fuente: Palella FJ , Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med.* 1998; 338 (13): 853-60.

La reversión del estado de inmunosupresión tras el tratamiento antirretroviral está directamente relacionada con la mejoría de la supervivencia. De forma más reciente ha cobrado importancia el riesgo de aparición de enfermedades que hasta el momento no se habían considerado relacionadas con la inmunosupresión y por lo tanto aparentemente no prevenibles con el empleo de TARGA (enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, hepatopatía descompensada cánceres no definitorios de SIDA), como consecuencia del aumento de supervivencia y la susceptibilidad de desarrollar enfermedades similares a los de la población general o relacionados con otros factores de riesgo diferentes a la infección por VIH. El estudio FIRST ha evidenciado que los pacientes que recibieron TARGA y mantuvieron la cifra de linfocitos TCD4+ por encima de 350 células/mm³, presentaron no solamente menor probabilidad de desarrollar SIDA sino también una disminución de enfermedades no definitorias de SIDA (Baker y col., 2008).

Todo ello ha producido una disminución drástica en el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH. En España se registraron en 2008 2,74 defunciones en pacientes VIH+ por cada 100.000 habitantes, mientras que en 1995 se habían registrado 14,7 defunciones por cada 100.000 habitantes. En estudios centrados en determinadas regiones se ha evidenciado una disminución de la mortalidad tras la introducción del TARGA en Cádiz (Brun Romero y col., 2005), Navarra (Aldaz y col., 2007) y Cataluña (Riusa y col., 2007). A pesar de todos estos avances la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH que recibe TARGA continúa estando acortada con respecto a la de la población general (Lohse y col., 2007; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008).

En nuestro trabajo actual las cohortes no son representativas de la eficacia del tratamiento, sino que representan una medida indirecta de una tendencia poblacional; la

cohorte TARGA incluye pacientes que no habían recibido previamente tratamiento TARGA, o bien por diagnóstico reciente o bien por abandono, y la cohorte preTARGA incluye algunos pacientes que se beneficiaron de recibir TARGA a partir de 1997. La supervivencia en la cohorte TARGA fue sensiblemente superior a la supervivencia en la cohorte preTARGA (9,9 meses vs 2,3 meses, $p < 0,0001$). Hay que considerar que en ambas cohortes el porcentaje de pacientes que no recibió ningún tipo de tratamiento tras la biopsia es muy similar (31,1 % en el grupo preTARGA frente a 28,2 % en el grupo TARGA), si excluimos a estos pacientes las diferencias en la supervivencia continúan siendo significativas (11,9 vs 4,3 meses, $p < 0,0001$). Si obviamos el periodo en el que se realizó la biopsia al comparar la supervivencia de los pacientes que recibieron TARGA tras la biopsia cerebral con los que no recibieron TARGA, independientemente de la cohorte a la que estuvieran asignados, las diferencias son más importantes (91,5 meses vs 2,1 meses). Con estos datos se evidencia la repercusión que ha tenido el TARGA en la supervivencia de los pacientes VIH+ que han precisado biopsia cerebral, de forma análoga al conjunto de población VIH+.

2. Influencia en enfermedades neurológicas

Tras la introducción de la terapia TARGA se evidenció una disminución significativa de la incidencia de la patología neurológica relacionada con el VIH, especialmente en aquellos eventos que determinan el SIDA (Maschke y col., 2000; D'Arminio Monforte y col., 2000; D'Arminio Monforte y col., 2004). Esta tendencia a la disminución de la patología neurológica también se ha estudiado de forma individual en cada tipo de patología. El patrón de patología neurológica también ha cambiado al convertirse el SIDA en una enfermedad crónica, y algunas entidades específicas como

la encefalopatía por VIH se diagnostican con una frecuencia mayor (Neuenburg y col., 2002). En países en vías de desarrollo en los que la implantación de la terapia antirretroviral es más reciente, esta disminución no es tan marcada y más del 40 % de los pacientes siguen presentando enfermedades neurológicas relacionados con SIDA (Ferreira y col., 2006).

En los primeros años tras la introducción del TARGA se postuló que la terapia TARGA podría ser menos efectiva en prevenir la patología cerebral por la supuesta dificultad de los fármacos antirretrovirales a atravesar la barrera hematoencefálica, tal como se había evidenciado en los pacientes con demencia asociada a SIDA (Enting y col., 1998). Sin embargo, en posteriores estudios epidemiológicos se ha constatado la disminución de la patología neurológica relacionada con el SIDA. En el Reino Unido se ha comparado la incidencia de enfermedades neurológicas entre los periodos 1996-1997 (todavía no se había implantado de forma sistemática el TARGA) y 2006-2007, observando una disminución de enfermedades neurológicas de 13,1/1000 años-paciente a 1,0/1000 años-paciente (UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee, 2011). La disminución de la incidencia de la patología neurológica ha discurrido de forma paralela a la disminución de la patología sistémica, tal como se observa en la figura 33 (D'Arminio Monforte, 2004).

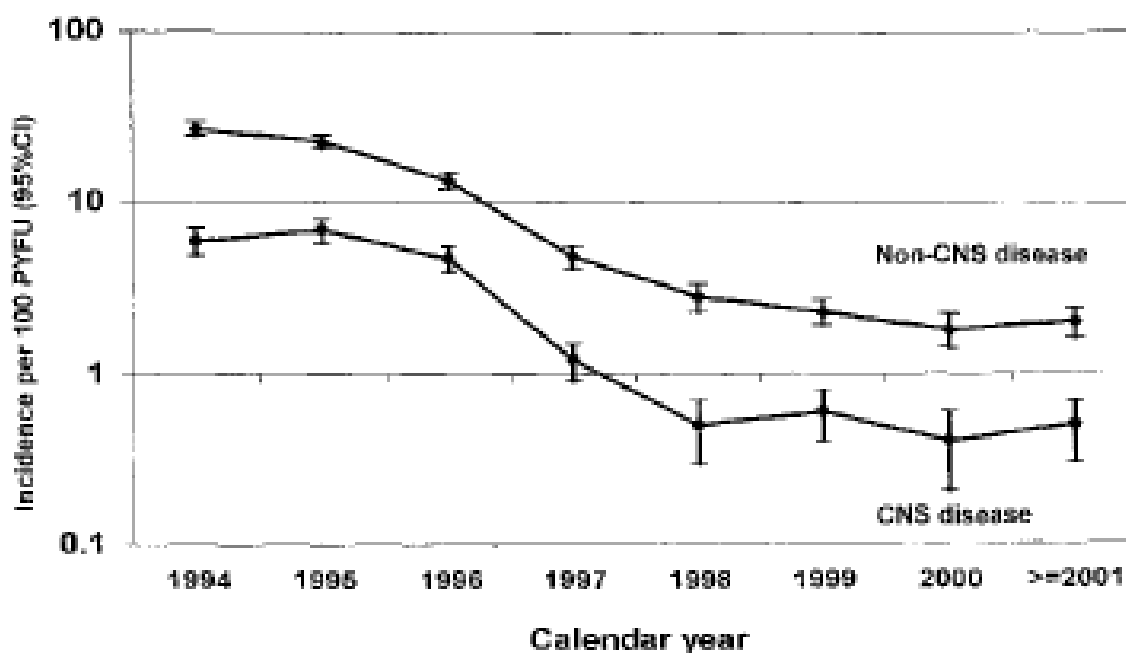


Figura 33. Variación en la incidencia de enfermedades neurológicas (curva inferior) y no neurológicas (curva superior) en pacientes con SIDA. PYFU: seguimiento por persona y año.
Fuente: D'Arminio Monforte A, Cinque P, Moncroft A, Goebel F-D, Antunes F, Katlama C, Justesen U.S., Vella S., Kirk O, Lundgren J. Changing Incidence of Central Nervous System Diseases in the EuroSida Cohort. Annals of Neurology. 2004; 55(3), 320-8.

3. Estudios neuropatológicos tras la introducción del TARGA

Los estudios autopsícos han sido de gran utilidad para determinar las causas de mortalidad, especialmente en los primeros años de la pandemia del SIDA. Progresivamente se ha evidenciado una disminución de estudios autopsícos debido a la la mejoría de las herramientas diagnósticas y a la experiencia acumulada en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SIDA, que han hecho innecesario el diagnóstico postmortem.

La introducción de TARGA también se ha relacionado con una disminución significativa del número de autopsias realizadas en pacientes infectados por el VIH, tal

como se observa en la figura 34 (Gray y col., 2003). Nótese el paralelismo con la figura 24 en la que se observa la disminución del número de biopsias en nuestro centro.

Aunque el cerebro es el órgano más afectado en las autopsias desde la introducción del TARGA (previamente era el pulmón por la alta incidencia de neumonía por *Pn. jirovecii*), los diversos estudios autopsicos han observado una variación en la patología. En la tabla 30 se recogen las distintas series autopsicas en las eras preTARGA (a) y TARGA (b), con las incidencias de los diagnósticos patológicos hallados de forma más frecuente. En los estudios de la tabla 30b se desglosa en función de diversos periodos coincidiendo con la introducción de los distintos tratamientos antirretrovirales.

De estos estudios se puede extraer las siguientes conclusiones:

1. Disminución de infecciones oportunistas, especialmente de toxoplasmosis; la disminución de incidencia de la LMP es más moderada.
2. Disminución de incidencia de linfoma cerebral primario
3. Estabilización o incluso aumento de encefalopatía por VIH.

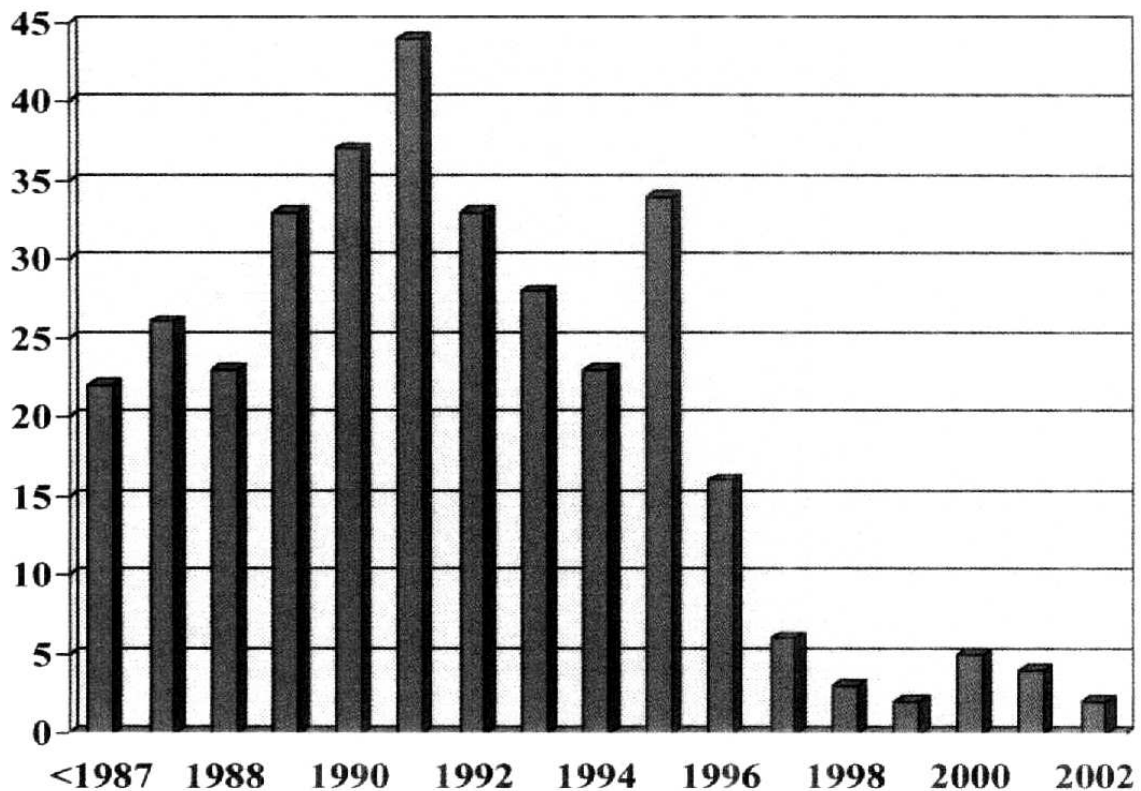


Figura 34. Disminución de incidencia autopsias cerebrales. *Fuente: Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere V, Scaravilli F. The Changing pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62 (5): 429-40.*

Varias series han evidenciando el aumento de encefalopatía por VIH en estudios autópsicos (Jellinger y col., 2000; Neurenburg y col., 2002), o al menos la ausencia de disminución con el TARGA (Masliah y col., 2000). En el diagnóstico de la encefalopatía por VIH la biopsia cerebral sólo se utiliza cuando no se ha podido alcanzar el diagnóstico por otros métodos (clínica, radiología, LCR), por lo que la biopsia cerebral sólo constituye un parámetro indirecto del posible aumento de encefalopatía por VIH en el periodo TARGA. En nuestro trabajo actual encontramos tres biopsias cerebrales en la era TARGA, mientras que previamente a la introducción del tratamiento no había sido biopsiado ningún paciente con este diagnóstico.

PreTARGA	N	Les	Tox	Cript	CMV	Enc	PML	Lcp	Vasc
Moskowitz y col. (1984) Miami/USA	52	73.0	30.8	1.9	3.8	9.6	3.8	1.9	7.6
Anders y col. (1986) LA, USA	89	74.0	6.7	12.4	15.7	?	6.7	3.4	19.1
Petito y col. (1986) NY, USA	153	80.0	10.0	< 3	26.0	28.0	< 3	6	0.0
Budka y col. (1987) Europa	100	95.0	17.0	9.0	18.0	38.0	5.0	6.0	11.0
Lang y col. (1989) Suiza	135	88.0	26.0	4.0	10.0	16.0	7.0	7.0	
Chimelli y col. (1992) Rio/S.Paulo, Brazil	252	91.3	34.1	13.5	7.9	10.7	0.8	3.9	7.9
Wainstein y col. (1992) P. Alegre, Brazil	138	59.0	21.0	12.0	0	5.1	0	1.4	10.0

TARGA	Periodo	N	Les	Tox	Cript	CMV	Enc	PML	Lcp	Vasc
Maslah y col. (2000) LA, USA	1982-1998	390	63	2.8	5.6	18.5	26.9	3.1	9.5	0
Jellinger y col. (2000) Austria	1984-1999 1984-1992 1993-1995 1996-1999	450 190 162 98	 80.0 60.0	 24.0 20.4 8.0	 3.1 4.4 4.0	 17.4 20.4 11.0	 16.1 13.8 15.0	 5.7 8.7 5.0	 6.3 11.2 6.0	 8.8 6.8 10.0
Morgello y col. (2002) NY, USA	1979-2000 1979-1986 1987-1995 1996-2000	394 88 207 99	64.0 59.0 58.0 80.0	 	 	 	15.0 4.0 17.0 15.0	1.8 10.0 0 2.0	4.6 1.0 5.0 7.0	
Neuenburg y col. (2002) Alemania	1985-1999 1985-1986 1987-1992 1993-1995 1996-1999	371 32 170 127 42	85.0 	7.0 9.4 7.7 5.5 7.1	1.1 3.1 1.2 0.8 0	25.3 21.9 35.9 15.7 9.5	37.7 34.4 33.5 37.0 59.5	3.5 6.3 1.2 7.1 0	9.4 15.6 11.2 7.9 2.4	12.4
Vago y col. (2002) Italia	1984-2000 1984-1987 1988-1994 1995-1996 1997-2000	1597 119 1116 256 106	 	 	 	 	30.4 54.0 32.0 18.0 15.0	 	 	
Gray y col. (2003) Francia	1985-2002 1985-1991 1992-1996 1997-2002	 23	 	 13.0	 0	 8.7	 17.4	 17.4	 13.0	
Walsh y col. (2004) Canada	1985-2002 1 2	16 5 11	75.0 	18.7 60.0 0	0 	0 	50.0 60.0 27.3	25.0 20.0 27.3	12.5 0 18.2	0
Silva y col. (2011) Uberaba, Brasil	1989-2008 A B C	284 163 76 45	58.1 63.8 48.7 53.3	29.9 36.2 23.7 17.8	15.8 16.6 14.5 15.6	2.5 3.1 1.3 2.2	2.8 1.8 0 11.1	0.3 0.6 0 0	1.4 1.8 1.3 0	1.1 0 1.3 4.4

Tabla 29. Series autópsicas antes de TARGA (a) y después de TARGA (b).

N: número de casos; NG: número de casos en cada grupo; Les: lesión (todas las lesiones están expresadas en porcentajes); Tox: toxoplasmosis; Cript: criptococosis; CMV: citomegalovirus; Enc: encefalopatía por VIH; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; Lcp: linfoma cerebral primario No-Hodgkin; Vasc: lesión vascular (infarto, hemorragia).

4. Biopsia cerebral en la era TARGA

Tal como se ha expuesto en el apartado Introducción, apenas existen datos sobre la evolución cuantitativa y cualitativa de las biopsias cerebrales en la era TARGA. La disminución de incidencia de patología neurológica, unido a la rentabilidad de las pruebas no invasivas condicionan una disminución en la necesidad de biopsias estereotácticas en los países desarrollados (Ammassari y col., 2000). En países en vías de desarrollo la restringida disponibilidad de tratamientos antirretrovirales no permite realizar comparaciones en función de la evolución de las pautas terapéuticas, mostrando un panorama muy similar a la era preTARGA de los países desarrollados (Corti y col, 2008; Shyam Babu y col., 2013).

El único artículo que ha estudiado de forma específica el valor de la biopsia estereotáctica en pacientes VIH+ tras la introducción de TARGA fue publicado por Rosenow y Hirschfeld en 2007, en el que se evaluaba la utilidad de la biopsia cerebral en pacientes VIH+ comparativamente antes y después de la introducción del TARGA, estableciendo el punto de corte en 1997 como fecha de introducción sistemática del TARGA (de forma similar al trabajo actual). En la figura 35 se muestra la evolución del número de biopsias anuales en la publicación de Rosenow y Hirschfeld, evidenciando un importante descenso del número de biopsias a partir de 1997 (nótese la similitud con las figuras 24 y 25). Las únicas diferencias que encontraron entre los dos grupos fue una edad mayor en el grupo TARGA (40 años vs 37 años, $p<0,005$), y una mayor incidencia de linfoma sistémico previo en el grupo TARGA.

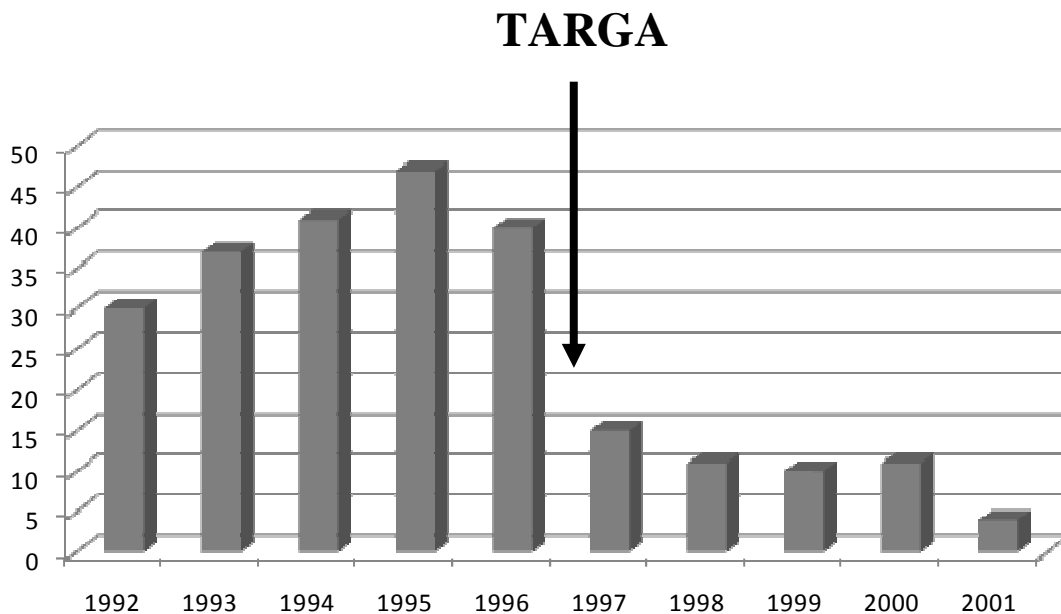


Figura 35. Número de biopsias realizadas de forma anual. *Adaptado de: Rosenow JM, Hirschfeld A. Utility of brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and after introduction of highly active antiretroviral therapy. Neurosurgery. 2007; 61 (1): 130-141.*

La distribución por diagnósticos fue muy similar a nuestro trabajo, siendo el diagnóstico más frecuente el linfoma cerebral en el 52,9 % de los pacientes (52% en el preTARGA y 54.9% del grupo TARGA), seguido de la LMP en el 18.9 % (7.1% del grupo preTARGA y 11.8 % en el TARGA) y la toxoplasmosis en el 8,1 % (no especifican la distribución por grupos); estos tres diagnósticos incluyen el 79,9 % de todos los diagnósticos. No encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grandes diagnósticos, aunque sí objetivan una mayor incidencia de otros tumores cerebrales diferentes del linfoma en el grupo TARGA (0 % vs 5,9 %, $p=0,036$).

En el trabajo de Rosenow y Hirschfeld, el 37,4 % de las biopsias fueron realizadas en el lóbulo frontal y el 20,9 % en los ganglios basales; en el grupo TARGA comprobaron que existía una mayor incidencia de 3 o más lesiones cerebrales (37.3 % vs. 21.6 % en el grupo preTARGA, $p= 0.035$). La mortalidad fue del 1,3% y la morbilidad del 5,3 %. No aportan información en lo relativo a la supervivencia o pronóstico de los pacientes.

Comparativamente nuestro trabajo actual muestra bastantes similitudes con el trabajo de Rosenow y Hirschfeld. En nuestra serie también se evidenció que el grupo TARGA presentaba una edad mayor (37 años vs 34 años, $p=0,05$). En ambos trabajos se evidenció un aumento de la presencia de lesiones múltiples en el grupo TARGA, que en el trabajo de Rosenow y Hirschfeld alcanzó significación estadística cuando se trataba de más de 3 lesiones; en nuestro trabajo además constatamos un aumento de las lesiones con captación de contraste, lo que puede deberse a la disminución proporcional de la incidencia de LMP y al aumento de las respuestas inflamatorias de los pacientes secundaria a la mejoría de su situación inmunológica. La distribución de los diagnósticos fue muy similar, comprendiendo la suma de linfoma cerebral, LMP y toxoplasmosis el 81,4 % de los diagnósticos en nuestro trabajo (similar al 79,9 % de la serie de Rosenow y Hirschfeld); sin embargo la variación en la proporción de los diagnósticos es mayor en nuestra serie, con un aumento significativo del grupo “resto de diagnósticos” tras la introducción de TARGA (30,8 % vs 8,1 %, $p=0,042$), y una disminución en la incidencia de linfoma cerebral primario y LMP.

5. Influencia del TARGA en los diagnósticos

5.1 Toxoplasmosis cerebral

5.1.1 Incidencia

Tanto en series clínicas como autópsicas se ha evidenciado una disminución importante de la toxoplasmosis cerebral con la introducción de TARGA, en el contexto de una disminución generalizada de todas las infecciones oportunistas. El aumento de los niveles de linfocitos T CD4+ que se produce con el tratamiento antirretroviral está directamente relacionado con esta disminución de la incidencia de toxoplasmosis, que habitualmente suele aparecer en estados de infección por el VIH avanzada, con recuentos inferiores a 100 células/mm³. En los años inmediatamente anteriores a la introducción del TARGA ya se había producido una disminución de la incidencia de toxoplasmosis, posiblemente por la generalización de la profilaxis antitoxoplasma (Ammasari y col., 2000). Abgrall y col. (2010) analizaron la incidencia de toxoplasmosis cerebral antes y después de la introducción de TARGA en Francia, observando una disminución de la incidencia de toxoplasmosis de 3,9 casos por personas-año a 1 caso por 100 personas-año entre los dos periodos.

En los países en vías de desarrollo o en los que no está extendido el uso generalizado del TARGA, la toxoplasmosis cerebral continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el VIH. En un estudio prospectivo realizado en un hospital terciario en Etiopía, el 31 % de los pacientes infectados por VIH presentaban una lesión cerebral sugestiva de toxoplasmosis cerebral (diagnóstico por serología, TAC y respuesta a medicación antitoxoplasma), y el 56 % de los fallecimientos durante la hospitalización eran debidos a una lesión cerebral como causa principal (Bane y col., 2003). Incluso en los países en los que no toda la población se

puede beneficiar del tratamiento antirretroviral como Brasil la disminución de la incidencia de lesiones sugestivas de toxoplasmosis en estudios autópsicos ha sido menos pronunciada (36,2 % en la era preTARGA comparado con 17.8 % en la era TARGA) (Lemos Silva y col., 2012) que en otros países anglosajones o europeos, en donde la disminución de toxoplasmosis en las autopsias ha pasado del 24 % al 8 % (Jellinger y col., 2000), del 9,4 % al 7,1 % (Neuenburg y col., 2002), o incluso del 60 % al 0 % (Walsh y col., 2004).

Aunque la incidencia de toxoplasmosis cerebral ha disminuido drásticamente, cuando se diagnostica en la era TARGA los pacientes se encuentran en un estado de inmunosupresión avanzado similar a la era preTARGA. Kiederlen y col. (2011) no encontraron diferencias clínicas entre los pacientes diagnosticados antes y después de la introducción del TARGA: los pacientes del grupo TARGA no habían recibido tratamiento antirretroviral o lo habían recibido de forma inadecuada, lo que explica que los niveles de linfocitos T CD4⁺ fueran similares entre los dos grupos; en esta serie el diagnóstico concurrente de VIH y toxoplasmosis fue más frecuente en el grupo TARGA (49 % vs 26 %; $p > 0,001$). En nuestra trabajo, los pacientes con toxoplasmosis presentaban niveles de linfocitos T CD4⁺ mayores en el grupo TARGA (234 células/mm³ vs 33 células/mm³, $p = 0,004$), aunque sí objetivamos una mayor incidencia de diagnósticos simultáneos de SIDA y toxoplasmosis cerebral en el grupo TARGA (25 % vs 10 % en el grupo preTARGA), aunque sin presentar significación estadística por el escaso número de pacientes. En este sentido hay que considerar la posibilidad de solicitar un test de VIH en pacientes jóvenes con lesiones cerebrales múltiples sin otros antecedentes para descartar la posibilidad de que se trate toxoplasmosis cerebral en un paciente VIH⁺ no conocido.

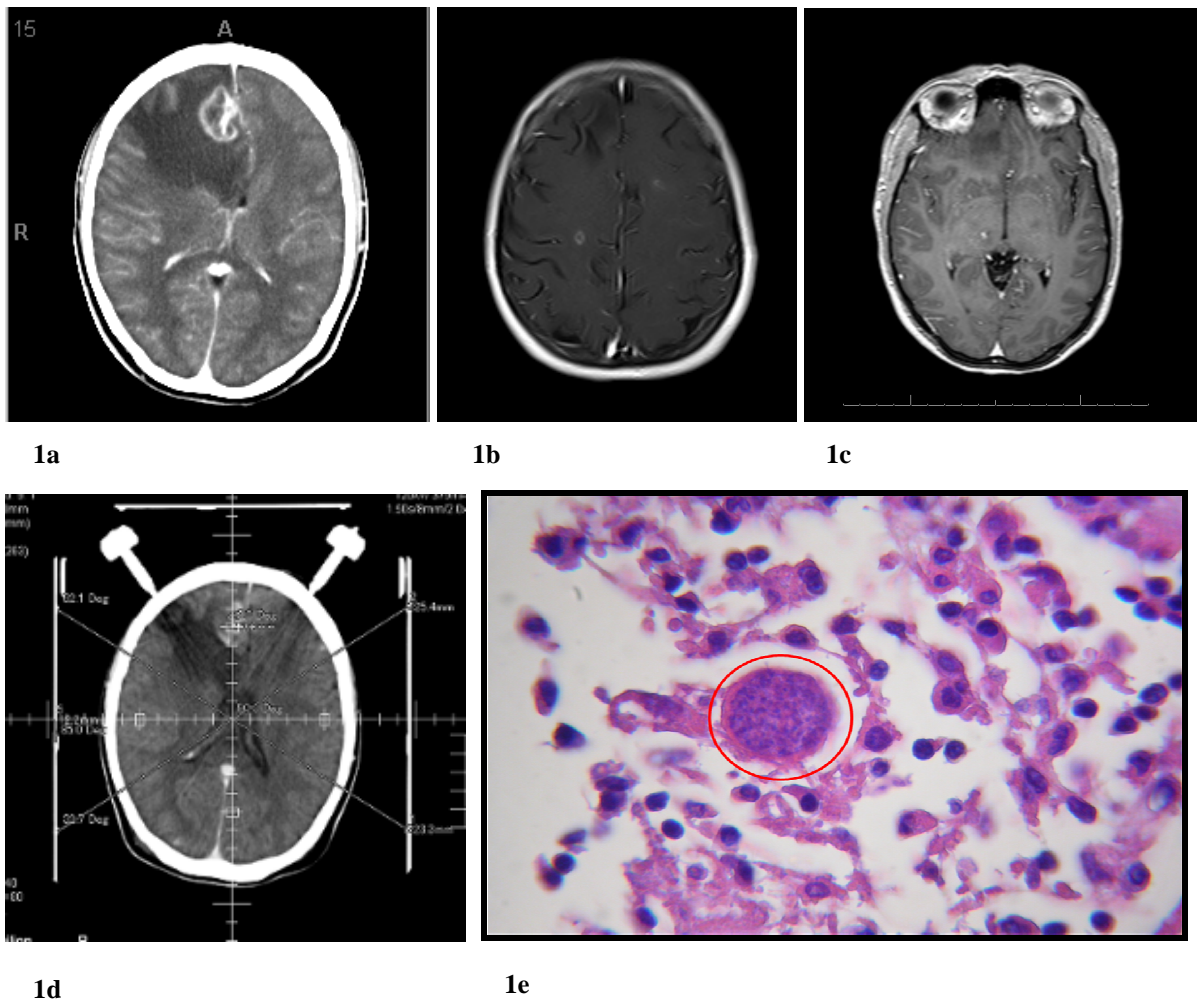
5.1.2 Biopsia cerebral y toxoplasmosis

En las series de biopsias cerebrales la incidencia de toxoplasmosis oscila entre el 5, 7 % (Antinori y col., 2000) y el 40 % (Patt y col., 1991). La aplicación del protocolo de Levy y posteriormente de las directrices de la American Association of Neurology recomendando el tratamiento empírico antitoxoplasma en lesiones cerebrales explica que la gran mayoría de las toxoplasmosis cerebrales se traten de forma empírica sin necesidad de confirmación histológica. En un país en vías de desarrollo con una creciente incidencia de VIH como la India, donde la disponibilidad de TARGA sigue siendo limitada, la toxoplasmosis es un diagnóstico frecuente en las biopsias estereotácticas en pacientes VIH+, suponiendo el 84 % de los diagnósticos (Shyam Babu y col, 2013).

El valor diagnóstico de la presencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma* es controvertido en la literatura. El valor predictivo positivo de esta prueba oscila entre el 26 % (Rosenow y Hirschfeld, 2007) y el 80 % (Chirch y Luft, 2007), dependiendo de la seroprevalencia y la incidencia de otras lesiones cerebrales en la población. La serología negativa no descarta el diagnóstico de toxoplasmosis; en un estudio el 28 % de los pacientes con toxoplasmosis demostrada patológicamente no presentaban anticuerpos IgG en los análisis de inmunofluorescencia (Porter y Sande, 1992); en la serie más reciente de Shyam Babu y col (2013), en 8 de los 21 pacientes diagnosticados de toxoplasmosis cerebral la serología era negativa, presentando un valor predictivo negativo de solamente el 27 %.

En nuestro trabajo actual la incidencia de toxoplasmosis en las biopsias cerebrales es del 15,9 % (18 pacientes), idéntica incidencia que en la series de Gildenberg (243 pacientes) y Skolasky (435 pacientes). En 5 pacientes (27,7 %) la serología para *Toxoplasma* fue negativa, con una incidencia similar a otras series

previamente descritas. Basándonos en criterios clínicorradiológicos, la toxoplasmosis era la primera sospecha radiológica de forma previa a la biopsia (43,3 %). En 2 pacientes del grupo TARGA la toxoplasmosis fue la primera manifestación de SIDA, y por el desconocimiento de la infección en ambos pacientes no se consideró como posibilidad diagnóstica de forma previa a la realización de la biopsia (caso 1).



Caso 1. Paciente mujer de 27 años. Expareja VIH+ (desconocido al ingreso). Cefalea, vómitos y fiebre de varios días de evolución. En TAC craneal presenta lesión frontal derecha con edema perilesional y captación de contraste (1a); en RMN cerebral se objetiva la presencia de otras lesiones subcentimétricas supra e infratentoriales (1b y 1c); con los hallazgos radiológicos se considera metástasis cerebrales como probable diagnóstico. Se realiza biopsia estereotáctica de lesión frontal izquierda (1d). En el examen histológico se evidencia la presencia de pseudoquistes con numerosos bradizoitos (1e, círculo rojo), sugestivo de toxoplasmosis. Prueba

de VIH (ELISA) positiva. CD 4 +: 43 células/mm³; CVP: 636.400 copias /mL. Se instaura tratamiento antitoxoplasma con cotrimoxazol y pirimetamina, y se inicia TARGA (DRV/r, Emtricitabina y Tenofovir) con buena respuesta clínica y aumento progresivo de CD4+. Al final del estudio la paciente continuaba en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

5.1.3 Abscesos crónicos o formas “burnout”

El diagnóstico patológico de la toxoplasmosis cerebral precisa de la identificación del parásito. Sin embargo, el tratamiento antitoxoplasma empírico previo puede dificultar el diagnóstico, sobre todo en casos de respuesta parcial y ausencia de mejoría radiológica inicial. Ammasari y col. (2000) observaron un aumento de los cambios inespecíficos inflamatorios en la sustancia blanca de aquellos pacientes con toxoplasmosis que requerían biopsia cerebral. Gildenberg y col. (2000) incluyen como diagnóstico diferenciado la presencia de gliosis, presente en 10 de los 250 pacientes de su serie; además, basándose en la experiencia de dos pacientes con diagnóstico patológico de toxoplasma que presentaron empeoramiento clínico a pesar del tratamiento antitoxoplasma y precisaron una nueva biopsia que confirmó los resultados de la primera, consideran la posibilidad de que una toxoplasmosis correctamente tratada pueda ocasionar una respuesta inflamatoria inicial y agravar la situación clínica manteniendo los cambios radiológicos típicos de la toxoplasmosis.

Gray y col. (2003) han evidenciado en estudios autópsicos la presencia de lo que denominan formas “burnout” de toxoplasmosis, caracterizadas por fenómenos de gliosis y alteraciones en la sustancia blanca circundante, con ausencia de cambios inflamatorios agudos o aislamiento de parásitos como consecuencia del tratamiento antitoxoplasma; describen el caso particular de un paciente con lesiones cerebrales y cambios inespecíficos en la biopsia cerebral que finalmente falleció, pudiendo comprobar en la autopsia la presencia de abscesos crónicos sin presencia de parásitos, corroborando los

hallazgos de la biopsia previa. También describen estas formas “burnout” en encefalitis por VIH e infección por VVZ.

En la serie más reciente de biopsias cerebrales, Shyam Babu y col (2013) diferencian entre diagnóstico definitivo de toxoplasmosis cuando se detectan taquizoítos o bradizoítos de *Toxoplasma gondii* (14 de los 25 pacientes de su serie), y diagnóstico probable cuando se evidencia la combinación de cambios inflamatorios inespecíficos en el examen patológico y buena evolución clínica radiológica con el tratamiento antitoxoplasma posterior (7/25 pacientes); estos autores atribuyen la ausencia de detección de los taquizoítos al tratamiento empírico previo y al enmascaramiento de los microorganismos entre el estroma de la lesión, relacionando retrospectivamente estos cambios inespecíficos con la menor captación de contraste en las pruebas de imagen (TAC y/o RMN).

En 5 de los 18 casos de toxoplasmosis de nuestro trabajo se observó la presencia de estas formas “burnout” con distintos grados de inflamación y ausencia de aislamiento de *Toxoplasma gondii*; todos ellos habían recibido tratamiento antitoxoplasma durante más de 1 mes, y en 3 pacientes se repitió la biopsia cerebral sin aportar información adicional. Tras continuar el tratamiento antitoxoplasma, la evolución clínicoradiológica demostró una mejoría clínica y desaparición de las lesiones, lo que consideramos que confirmó el diagnóstico de toxoplasmosis. De acuerdo con lo descrito en la literatura, podrían tratarse de toxoplasmosis parcialmente tratadas en las que una respuesta inflamatoria inicial podría empeorar la sintomatología sin producir la desaparición radiológica de las lesiones. La utilidad de la biopsia en estos casos ha sido fundamental debido a su evolución atípica al descartar un proceso tumoral (esencialmente linfoma cerebral); la repetición de la biopsia sin embargo no proporcionó información diagnóstica adicional.

5.2 Linfoma cerebral primario

5.2.1 Incidencia

Los tumores reconocidos como eventos o enfermedades definitorias de SIDA (*AIDS-defining events*) son el linfoma no Hodgkin (LNH), sarcoma de Kaposi y el carcinoma invasivo de cérvix; además hay otra serie de tumores que presentan una mayor incidencia entre la población con SIDA, entre los que se encuentran el linfoma de Hodgkin, cáncer anal, seminoma y cáncer de pulmón (Thirlwell y col., 2003). En los años inmediatamente posteriores a la generalización del TARGA se evidenció una franca disminución de la incidencia del sarcoma de Kaposi, aunque la disminución de la incidencia de LNH fue inicialmente más modesta e incluso no significativa (Palmieri y col., 2006). Kirk y col. (2001) describen una disminución de incidencia del 60 % (de 5,6 casos/1000 personas-año a 2,1 casos/1000 personas-año) tras la introducción de TARGA. En la serie de Wolff y col. (2005) la incidencia de LNH disminuyó de 5,33 casos/1000 personas-año en el periodo 1991-94 a 0,32/1000 personas-año después de 1999. En series poblacionales más recientes la disminución de la incidencia de LNH es mayor que en los estudios previos, desde 13,6 casos/1000 pacientes-año en el periodo 1993-95 a 2 casos/1000 pacientes-año en el periodo TARGA (Polesel y col., 2008).

Dentro de los diferentes subtipos de linfoma, la incidencia del linfoma cerebral primario (LCP) ha presentado una disminución similar a subtipos de linfomas como la variante inmunoblástica, y mayor que otros subtipos como el linfoma Burkitt, en el que apenas se ha apreciado variación. (International Collaboration on HIV and Cancer, 2000). Engels y col. (2006) objetivaron en USA una disminución del riesgo de presentar un LCP del 79,1 % entre el periodo 1990-1995 y el 1996-2002. En el estudio poblacional de la Swiss HIV Cohort Study el linfoma cerebral primario en el periodo preTARGA comprendía el 31,6 % del total de los LNH, siendo prácticamente tan

frecuentes en ese periodo como otros tipos de LNH (17,1 vs 21,9 /1000 pacientes/año), mientras que tras la instauración de TARGA solamente representaron el 13,3 % de los LNH en el periodo 1999-2006 ($< 0,3/1000$ pacientes-año). Esta mayor disminución de la incidencia de LCP puede ser debida a su relación más directa con el grado de inmunosupresión de los pacientes (Polesel y col., 2008).

5.2.2 Diagnóstico

La combinación de la positividad de VEB en LCR con la hipercaptación en SPECT con Tl-201 (sensibilidad 80%-100%, especificidad 86%-100%) se postuló como una alternativa diagnóstica a la realización de la biopsia cerebral en pacientes con sospecha de LCP. El alto valor predictivo positivo de esta combinación de pruebas en los años inmediatamente previos a la introducción del TARGA hizo que el grupo italiano liderado por Antinori propusiera un protocolo diagnóstico en lesiones cerebrales con un enfoque menos agresivo, iniciando radioterapia y tratamiento multimodal si las dos pruebas son positivas, tratamiento empírico antitoxoplasma en el caso de que fueran negativas, y limitando el uso de la biopsia cerebral solamente para aquellos pacientes en que existiese discordancia entre ambas pruebas. Sin embargo, los propios autores recomendaban cautela al adoptar este protocolo por la potencial variabilidad en la sensibilidad y especificidad que pudiese existir entre los diferentes centros en la realización de ambas pruebas, y consideraban (de forma contradictoria) que no existía suficiente evidencia para utilizarlo de forma sistemática ni para sustituir al protocolo tradicional (Antinori y col., 1999).

En la era TARGA la disminución de incidencia de LCP ha condicionado una disminución del valor predictivo positivo tanto de la determinación de EBV en LCR como del SPECT con Tl-201; además se ha objetivado la presencia de niveles elevados

de ADN de VEB en el LCR en pacientes VIH+ con diferentes diagnósticos neurológicos (lo que podría disminuir el valor predictivo positivo de la detección en LCR al 10-50 %), por lo que la biopsia cerebral es determinante en el momento actual para alcanzar el diagnóstico lo más rápido posible y optimizar el tratamiento (Cingolani y col., 2005). En una reciente revisión de LCP en pacientes VIH+ se sigue considerando que la confirmación histológica mediante biopsia cerebral continúa siendo la prueba diagnóstica de elección del diagnóstico de LCP (Glez-Aguilar y Soto-Hernández, 2011). La biopsia cerebral permite además la caracterización patológica e inmunohistoquímica del tipo de linfoma. Mientras que en los LNH sistémicos se ha comprobado un cambio en los patrones morfológicos y moleculares tras la introducción del TARGA, en el LCP la distribución de las variantes morfológicas ha permanecido constante.

5.2.3 Tratamiento

La supervivencia de los pacientes VIH/SIDA diagnosticados de LNH ha aumentado con la introducción del TARGA, alcanzándose remisión completa entre el 48 % y el 92 % de los pacientes y supervivencias a los 2 años entre el 48 % y el 60 % de los pacientes. Mientras que los factores pronósticos en la era preTARGA eran eminentemente inmunológicos (niveles de linfocitos T CD4+, condiciones definitorias de SIDA), actualmente son similares a los de la población general, dependiendo de factores relacionados con el tumor (Miralles y col., 2007).

El pronóstico de los pacientes con LCP es discretamente peor. En una revisión en pacientes inmunocompetentes entre los años 1975-1999 la supervivencia media tras el tratamiento era de 4 meses, sólo ligeramente superior en ese momento a la de los pacientes VIH+ (Panageas y col, 2005). La asociación de diversos regímenes de quimioterapia al tratamiento clásico con radioterapia holocraneal ha mejorado

progresivamente el pronóstico en los pacientes inmunocompetentes, con supervivencias a los 2 años en más del 40 % de los pacientes (Ferrerri y col., 2002), y supervivencias de 36 meses y progresión libre de enfermedad de 24 meses (Rubinstein y col. 2008).

La radioterapia holocraneal ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección en los pacientes VIH+ con LCP, en los que la inmunodeficiencia desaconsejaba el empleo de fármacos quimioterápicos; las dosis empleadas en las diversas series oscilan entre los 8 y 57 Gy, alcanzando supervivencias entre 2,1 y 3 meses (Glez-Aguilar y Soto-Hernández, 2011). De acuerdo con Cingolani y col. (2005), la introducción de TARGA no ha producido un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes con LCP con excepción de casos esporádicos; concretamente en su serie evidenciaron solamente un discreto aumento de la supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral (90 días) comparado con el resto de pacientes (60 días). Bower y col. (2005) encontraron mínimas diferencias en la supervivencia de los pacientes diagnosticados en la era pre TARGA (32 días) comparado con los diagnosticados tras la introducción de TARGA (48 días); esta similar supervivencia se puede explicar porque no hay prácticamente diferencias entre el tipo de tratamiento del LCP, predominando en los dos grupos el tratamiento con radioterapia.

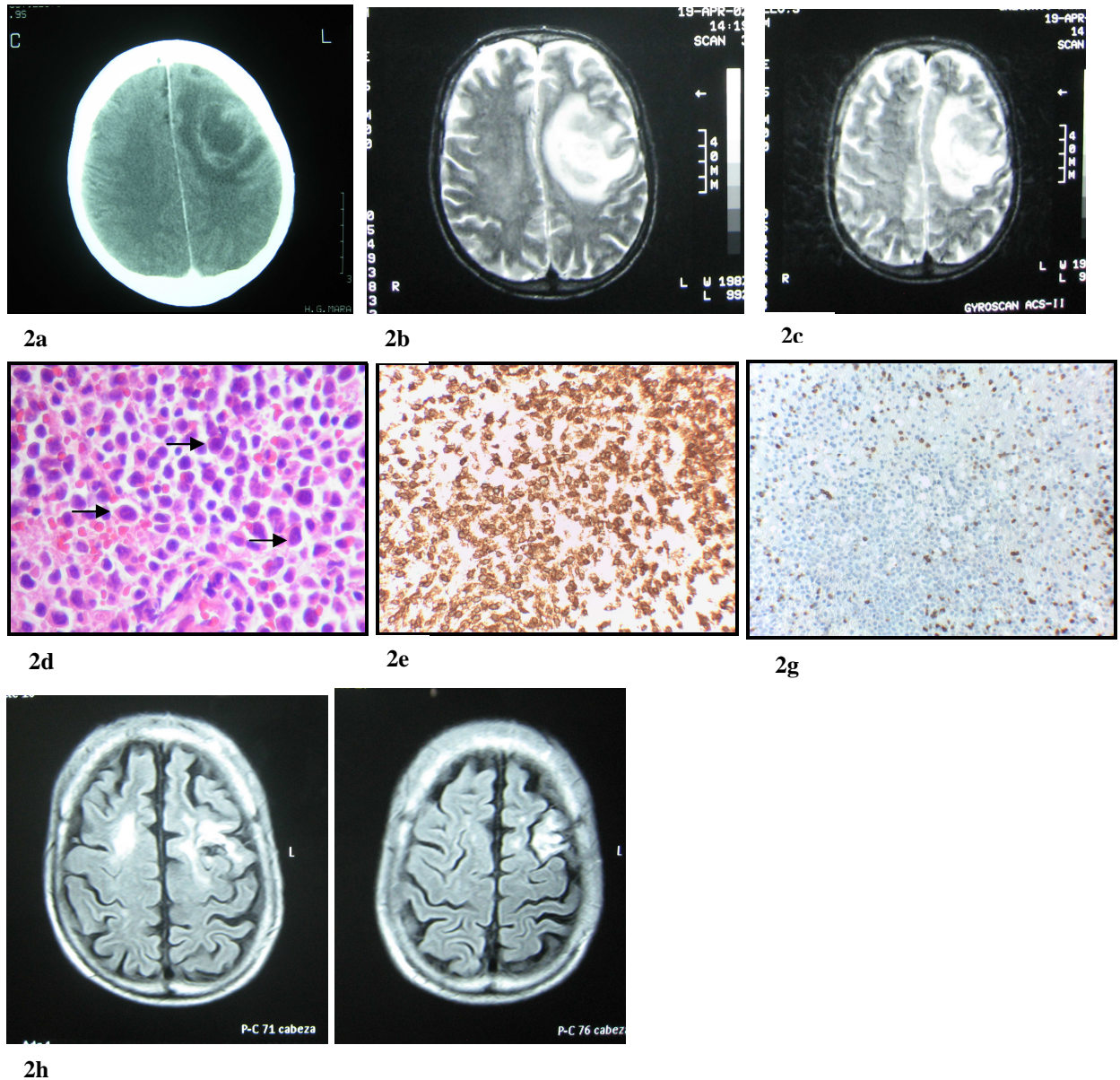
En series posteriores se ha objetivado un aumento de la supervivencia especialmente en los pacientes que presentaron respuestas completas tras el tratamiento oncológico, con supervivencias de hasta 30,9 meses. La introducción de TARGA al mejorar la situación inmunológica puede permitir tratamientos quimioterápicos más agresivos similares a la población inmunocompetente. Sin embargo, la mayor supervivencia ha traído parejo un aumento en la incidencia de leucoencefalopatía postradioterapia, posiblemente subestimada pero presente en como mínimo el 20 % de los pacientes (Nagai y col., 2010).

5.2.4 Pronóstico y tratamiento de los pacientes de nuestro trabajo

La mediana de supervivencia en los pacientes diagnosticados de LCP es de 1,9 meses tras la realización de la biopsia. El tratamiento estándar antes de la introducción de TARGA consistió en radioterapia holocraneal con 20 a 30 Gy, fraccionada en sesiones de 2 Gy y con una sobreimpresión de 14-15 Gy en la zona afectada; posteriormente se fue instaurando tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia (metotrexate). Si comparamos la supervivencia entre los dos grupos existe un muy discreto aumento de la supervivencia en el grupo TARGA (45 % a los 3 meses en el grupo TARGA vs 36 % a los 3 meses en el grupo preTARGA). No hubo diferencias en el recuento de linfocitos T CD4+ previo al diagnóstico, lo que indica que el grado de inmunosupresión era similar entre los dos grupos.

Prácticamente un 30 % de los pacientes fallecieron en el primer mes tras el diagnóstico, sin objetivarse cambios entre los dos grupos (TARGA y preTARGA), lo cual es indicativo de la mala situación clínica y la rapidez del deterioro clínico y neurológico de los pacientes con linfoma cerebral. Considerando el tratamiento posterior, los pacientes que recibieron TARGA tras el diagnóstico presentaron una tendencia a una supervivencia más prolongada (4,3 meses vs 1,9 meses) aunque no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,058$). Si analizamos el tratamiento del linfoma, de los 11 pacientes diagnosticados en el grupo TARGA, 6 recibieron tratamiento que consistió en radioterapia holocraneal (1 paciente), radioterapia y quimioterapia con metotrexate (4 pacientes) y quimioterapia con metotrexate (1 paciente); en estos pacientes además se asoció tratamiento TARGA. El aumento de supervivencia en estos pacientes puede ser atribuible no sólo al tratamiento TARGA, sino también a la combinación de tratamiento con quimioterapia y radioterapia holocraneal, pauta utilizada en el tratamiento de los pacientes inmunocompetentes. Un

paciente ha presentado una remisión completa sin presentar recurrencias durante el seguimiento y continuando vivo tras más de 8 años de seguimiento (Caso 2).



Caso 2. Paciente varón de 39 años. ADVP. Infección conocida por VIH desde hacía 8 años. Estadio C3. Había recibido tratamiento con TARGA que había abandonado. CD4+: 60 células/mm³. Presenta cuadro de disfasia, desorientación temporoespacial y crisis epilépticas. En TAC craneal (2a) y RMN cerebral (2b y 2c) presenta lesión frontal izquierda con captación de contraste en anillo; en la RMN además se veían lesiones múltiples milimétricas; se plantea diagnóstico diferencial entre toxoplasmosis, glioma maligno y LMP. Tratamiento antitoxoplasma durante 21 días, sin evidencia de mejoría clínica ni radiológica. Se realiza biopsia estereotáctica de lesión frontal izquierda, objetivando proliferación de elementos de

estirpe no glial, de núcleos hipercrómicos y citoplasmas poligonales o redondeados, levemente eosinófilos de talla media (2d) (las flechas señalan los linfocitos atípicos), CD20+ (2e), CD5- (2f), sugestivo de linfoma cerebral primario de células B. Se instaura tratamiento con metotrexate iv (6 ciclos) y TARGA. El paciente preenta remisión completa, a los 2 años se realiza RMN objetivando lesiones cicatriciales resueltas (2g). Al final del seguimiento el paciente continuaba vivo.

5.3 LMP

5.3.1 Diagnóstico

Coincidiendo con la implantación del tratamiento TARGA, la detección del virus JC mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se postuló como una alternativa diagnóstica a la biopsia cerebral. La detección del virus JC mediante PCR alcanzó una sensibilidad del 75 % y una especificidad mayor del 95% en los estudios realizados durante la etapa preTARGA (Fong y col, 1995; Luca y col, 1995). En consonancia con estos datos y de forma previa a la instauración de TARGA, Antinori y col. (1997) propusieron la positividad en la detección del virus JC como criterio diagnóstico de LMP sin necesidad de confirmación de biopsia cerebral. En nuestro centro la detección del virus JC en LCR se introdujo en la práctica clínica como método diagnóstico en 1996 y se extendió en los años inmediatamente posteriores, estableciéndose además una correlación de la carga viral con la supervivencia de los pacientes (García de Viedma y col., 2002). Por tanto, la disminución de la incidencia de LMP en los resultados de las biopsias cerebrales se explica no solamente por la mejoría en el estado inmunológico de los pacientes con el TARGA, sino también por el cambio en la estrategia diagnóstica.

Durante la era TARGA, la sensibilidad de la determinación del virus JC ha disminuido de forma significativa, observándose una disminución de la sensibilidad

hasta del 57 % (Marzochetti y col., 2005). Además existe una correlación entre la positividad del virus JC en el LCR con los niveles de linfocitos T CD4+, de forma que la carga viral de JC aumenta en presencia de niveles más bajos de CD4+ (Wang y col., 2009); por tanto en pacientes tratados con TARGA (con mejor situación inmunológica) y especialmente en los pacientes con LMP relacionadas con síndrome de reconstitución inmune (SRI) se puede presentar una mayor incidencia de falsos negativos.

5.3.2 Incidencia

En los estudios poblacionales se ha objetivado una constante y mantenida disminución de la incidencia de LMP tras la introducción de TARGA. En Suiza la incidencia disminuyó de 0,24 casos por 100 pacientes-año en el periodo preTARGA a 0,06 casos por 100 pacientes-año en el periodo TARGA (Khana y col., 2009). En un estudio poblacional en Dinamarca se ha objetivado una disminución de la incidencia de 3,3 casos por 1000 pacientes-año a 1,3 casos por 1000 pacientes-año (Ensing y col., 2009). Recientemente en nuestro país, Casado y col. (2013) han constatado una progresiva y mantenida disminución de la incidencia de LMP, desde 14,8 casos por 1000 pacientes-año en 1995 a 2,6 casos por 1000 pacientes-año en 2005 y 0,8 casos por 1000 pacientes-año en 2011; esta disminución es más marcada que en los estudios poblacionales previamente citados.

La asociación de LMP a SRI en pacientes en los que se ha introducido TARGA podría explicar que de forma puntual y paradójica en alguna serie la frecuencia de nuevos casos de LMP no haya disminuido de forma tan drástica como otras patologías a pesar de la introducción del tratamiento TARGA (Falcó y col., 2009).

5.3.3 Supervivencia

Antes de la aparición del tratamiento TARGA la supervivencia de los pacientes con LMP oscilaba entre los 4 y 6 meses, aunque algunos pacientes presentaban supervivencias más prolongadas de forma ocasional (Berger y Major, 1999). La ausencia de tratamiento efectivo llegó a replantear la necesidad de confirmar el diagnóstico mediante la realización de biopsia cerebral; Karahalios y col. (1999) no encontraron diferencias en la supervivencia entre los pacientes en que se había confirmado el diagnóstico de LMP mediante biopsia, cuestionando la indicación de la misma. El tratamiento con arabinósido de citosina (Ara-C) no demostró mejoría en la supervivencia ni enlentecimiento en la progresión de las lesiones (Moreno y col., 1996; Aksamit, 2001). En nuestro trabajo la supervivencia previa a la introducción de TARGA era de 2,4 meses; el tratamiento con arabinósido de citosina tampoco aportó aumento de la supervivencia en los pacientes.

Tras la instauración del tratamiento TARGA se ha evidenciado una mejoría significativa de la supervivencia de estos pacientes. En la tabla 30 se exponen los datos de las principales series de pacientes con LMP tras la introducción del tratamiento TARGA. La mediana de supervivencia es mayor de 1 año y la supervivencia estimada al año es del 50 %. El tratamiento TARGA y los niveles de CD4+ constituyen los factores pronósticos en las diversas series.

<i>Series</i>	<i>n</i>	<i>Supervivencia</i>	<i>Factores pronósticos</i>	<i>Diagnóstico por biopsia y/o punción lumbar</i>
Casado y col. (2013)	72	50 % a 1 año	CD4+ >100 cél/mm ³ LCR inflamatorio	36/72 biopsia o PL
Engsig y col. (2009)	44	1,8 a 50 % a los 2 años	-	15/44 biopsia
Khanna y col. (2009)	70	73 % a 1 año	CD4+ TARGA	11/70 biopsia
Falco y col. (2008)	61	15 meses 35,1 % a los 2 años	TARGA tras diagnóstico	8/61 biopsia o PL
Berenguer y col. (2003)	117	233 semanas si CD4+ > 100 cél/mm ³ 177 semanas si CD4+ < 100 cél/mm ³	CD4+	32/118 biopsia o PL

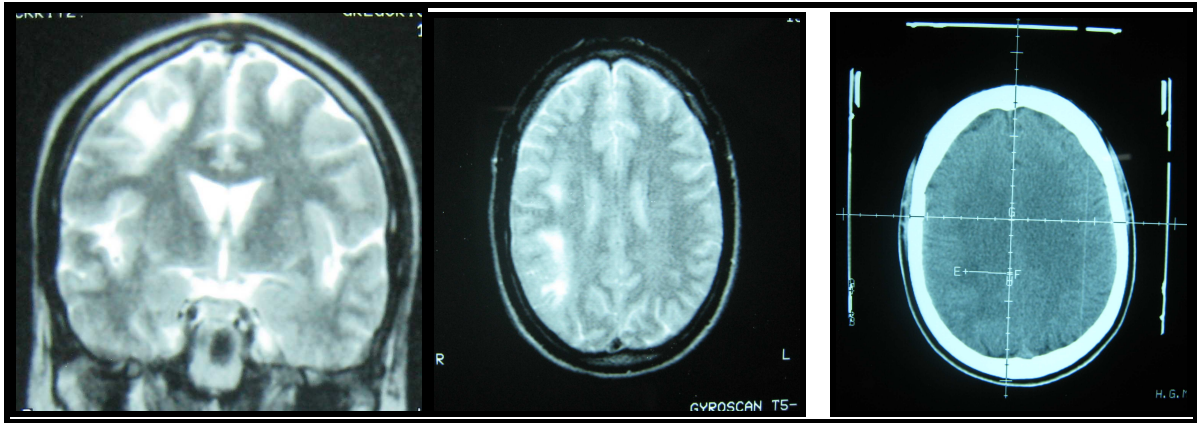
Tabla 30. Supervivencia y factores pronósticos en pacientes VIH+ con LMP tras introducción de tratamiento TARGA

Es significativa la escasa incidencia de diagnóstico con confirmación histológica o al menos con determinación de presencia del virus JC en LCR en las distintas series publicadas, lo que indica que en un porcentaje importante de los casos el diagnóstico se realizase basado en las características clínicas y radiológicas. En pacientes VIH+ otras entidades pueden producir lesiones similares a las de la LMP, especialmente la encefalopatía por VIH, aunque también encefalitis por CMV o VVZ, encefalomiелitis aguda diseminada o vasculitis del SNC pueden producir lesiones con apariencia similar en las pruebas de imagen. En una reciente revisión de la AAN Neuroinfection Disease Section se diferencia entre diagnóstico definitivo de LMP (triada histológica típica y demostración de virus JC en la biopsia cerebral), diagnóstico

probable (clínica y radiología compatible asociado a demostración de virus JC en LCR) y diagnóstico posible (solamente clínica y radiología sin diagnóstico histológico ni determinación de virus JC), recomendando en estos casos aplicar el manejo terapéutico de la LMP estrictamente como una decisión clínica individual (Berger y col., 2013). Considerando estos criterios, la mayor parte de las LMP publicadas solamente serían diagnósticos posibles, con la posibilidad de aumentar los diagnósticos erróneos, que sesgarían los resultados de supervivencia y mortalidad.

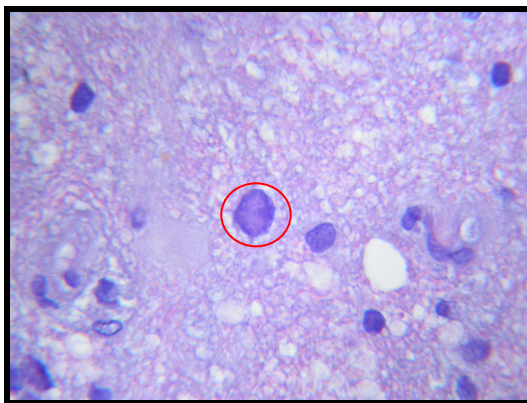
5.3.4 Trabajo actual

El diagnóstico de LMP constituyó el segundo diagnóstico más frecuente en nuestra serie de biopsias cerebrales. Después de 1997 hubo una importante disminución en la incidencia de LMP diagnosticada mediante biopsia, también influido por el empleo de la determinación de virus JC en LCR. El 71 % de los pacientes con LMP diagnosticados después de 1997 continuaban vivos al final del seguimiento, lo que es indicativo de la repercusión que ha tenido la introducción del TARGA en los pacientes con LMP. En 6 de los pacientes biopsiados en la era preTARGA el procedimiento se realizó en los últimos meses de 1996, por lo que se pudieron beneficiar de la introducción del TARGA a partir de 1997 (caso 3). Esta situación explica que las diferencias de supervivencia sean mucho más significativas si establecemos la comparación entre los pacientes con LMP que han recibido TARGA tras el diagnóstico con los que no lo han recibido (91, 5 meses vs 2,2 meses, $p < 0,0001$).

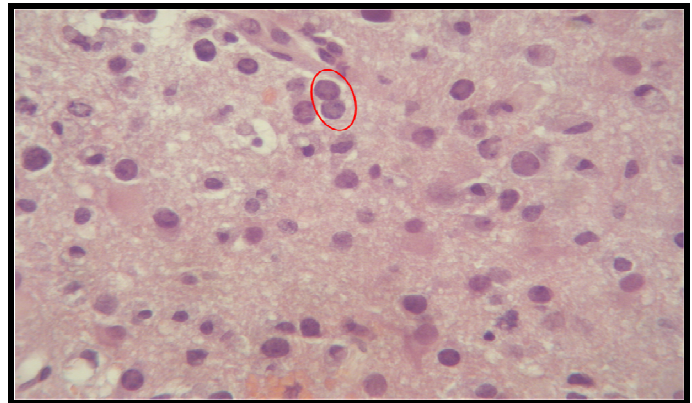


3a

3b



3c



3d

Caso 3. Paciente varón de 32 años. HSH. Infección por VIH conocida desde hacía 2 meses (diagnosticado de sarcoma de Kaposi) sin haber iniciado tratamiento antirretroviral. Estadio C3. CD4 +: 145 células/mm³. Hemiparesia izquierda y crisis epilépticas generalizadas. En RMN cerebral presenta lesión única parietooccipital derecha hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 sin captación de gadolinio, sugestiva de LMP (1a). Se instaura terpaia empírica antitoxoplasma sin evidencia de mejoría clínica. Se realiza biopsia estereotáctica de lesión parietal izquierda (1b), presentando núcleos en vidrio esmerilado oligodendrogiales con inclusiones virales (círculo rojo) junto con fenómenos de espongiosis (1c) y astrocitos con citoplasma hipertrófico con frecuentes binucleaciones (1d, círculo rojo). Se instaura tratamiento con arabinósido C y tratamiento antirretroviral con AZT+3TC, añadiendo a los 3 meses ritonavir. El paciente fallece a los 8 años de muerte súbita repentina de posible origen cardíaco.

5.4 Incidencia de diagnósticos distintos a ET, LCP y LMP

El grupo de “resto de diagnósticos” (diagnósticos diferentes a toxoplasmosis, LCP y LMP), ha aumentado de forma significativa en el periodo TARGA (30,8 % vs 8,1 %, $p=0,042$) dentro de los diagnósticos totales alcanzados. Estos datos representan que prácticamente 1 de cada 3 biopsias realizadas tras la introducción de TARGA presentaban diagnósticos diferentes a los de la tríada clásica (tabla 24).

5.4.1 Tumores no linfomatosos

Existen tres tipos de tumores definidores de SIDA (*AIDS-defining cancers*): Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma de cérvix. Tras la introducción de TARGA la incidencia de estos tumores ha descendido (Engels y col., 2006), mientras que la incidencia de tumores no definidores de SIDA (*non-AIDS-defining-cancers*) se ha mantenido entre la población VIH+ (Nuntalkava y col., 2008; Kiely y col., 2010). La prevalencia de tumores no definidores de SIDA representaba el 15 % del total de la patología tumoral en pacientes VIH+ en la era preTARGA, mientras que a partir de 1997 ha aumentado al 25 % (Dal Maso y col., 2009). Los tumores no definidores de SIDA más frecuentes son el hepatocarcinoma (como consecuencia de la comorbilidad con VHC y VHB), linfoma Hodgkin, carcinoma anal, carcinoma de pulmón, carcinoma de vulva y vagina, y carcinoma de piel. La presencia de estos tumores en pacientes VIH+ está relacionada con factores de riesgo para su aparición que se encuentran presentes de forma característica entre la población VIH+.

A nivel cerebral, como ya hemos constatado, se ha producido una importante disminución de la incidencia de LCP y un mayor peso proporcional de tumores no linfomatosos, concretamente de gliomas cerebrales. Ho y col., (1985) describieron por primera vez la presencia de un tumor glial en un paciente con SIDA. Moulignier y col.

(1994) en una serie de 70 biopsias cerebrales en pacientes con SIDA encontraron 4 pacientes con gliomas cerebrales (6 % del total), constituyendo el cuarto diagnóstico más frecuente (después de LMP, linfoma y toxoplasmosis), con una edad media de presentación (31 años) inferior a la edad habitual de aparición de gliomas en la población VIH-; postulan que el aumento de incidencia de los gliomas cerebrales podría deberse a la infección de las células gliales por el VIH que potencialmente las transformaría en células tumorales, combinado con la sobreexpresión de factores tumorales oncogénicos (TNF-alfa, citokinas proinflamatorias...). Vannemreddy y col. (2000) revisan los casos descritos en la literatura encontrando 19 tumores gliales en pacientes con SIDA, y además de las razones previamente descritas consideran la posibilidad de que el aumento en el número de exploraciones radiológicas en la población VIH+ pueda determinar un aumento de diagnósticos de glioma cerebral. Blumenthal y col. (1999) describen 9 casos de tumores cerebrales no linfomatosos, de los cuales 8 eran gliomas, atribuyendo el aumento de incidencia de gliomas (hasta 45 veces con respecto a lo esperado en la población VIH-) no tanto a la infección directa de las células gliales por el VIH, sino a la inmunosupresión relacionada con la infección por VIH. Buttner y Weiss (1998) en cambio consideran que este aumento de incidencia es una coincidencia y que no existe evidencia de una asociación entre infección por el VIH-1 y gliomas cerebrales, aunque la aparición de tumores gliales a una edad sensiblemente inferior a la de la población general podría representar una transformación maligna de los astrocitos más rápida propiciada por el VIH a través de algún mecanismo desconocido.

Las series más amplias que recogían casos inmediatamente previos a la introducción del tratamiento TARGA mantenían una incidencia similar de tumores cerebrales no linfomatosos, en torno al 3 % (Gildenberg y col, 2000; Antinori y col.,

2000), incluyendo gliomas cerebrales y metástasis. Tal como se ha descrito previamente, Rosenow y Hirschfeld (2007) evidenciaron un aumento de la incidencia de tumores cerebrales no linfomatosos en el periodo TARGA comparado con el periodo preTARGA (5,9 % vs 0,5 % $p=0,036$), a expensas de diagnósticos similares a series previas (glioblastoma multiforme, metástasis de adenocarcinoma y melanoma). En nuestro trabajo todos los diagnósticos de tumores cerebrales en el periodo preTARGA correspondieron a LCP. En el periodo TARGA el 15 % de los tumores cerebrales (2/13) fueron tumores no definitorios de SIDA, concretamente un paciente con un glioblastoma multiforme que previamente había sido diagnosticado de LMP resuelta tras TARGA, y otro paciente con metástasis de un carcinoma no microcítico de pulmón. En ambos casos la sospecha clínico-radiológica no coincidió con el diagnóstico de la biopsia, y el resultado de la biopsia fue determinante en el tratamiento posterior (cirugía resectiva y tratamiento complementario en ambos casos).

La asociación entre LMP y glioblastoma multifome ha sido recientemente descrita en la literatura en un paciente diagnosticado y tratado de un glioblastoma multifome que a los 2 años presentó una lesión cerebral que inicialmente se manejó como una recidiva tumoral, pero en el que la autopsia realizada tras el fallecimiento del paciente demostró la presencia de una LMP (Wu y col., 2011); los autores concluyen que la inmunosupresión causada por la combinación de la quimioterapia, los corticoides y la linfopenia podría ser la causa de la aparición de LMP en este paciente. El virus JC presenta un potencial oncogénico, y la inoculación del mismo induce el desarrollo en animales de distintos tipos de tumores cerebrales mediante la alteración en la función de las proteínas p53 y Rb (Gordon y col., 1998). En seres humanos se han aislado secuencias de DNA del virus JC en diversos tipos de tumores gliales (Piña-Oviedo y col., 2006). El paciente de nuestra trabajo había sido diagnosticado y tratado de forma

satisfactoria de una LMP 45 meses antes del diagnóstico del glioblastoma multiforme, y tras múltiples tratamientos (cirugía, radioterapia, reintervención y quimioterapia) presentó una supervivencia prolongada (33 meses).

Gaba y col. (2003) describen la presencia de un paciente con una metástasis de un carcinoma de pulmón como causa de lesión cerebral en un paciente con SIDA. Las series de biopsias cerebrales en pacientes con SIDA con mayor número de pacientes (Gildenberg y col., 2000; Antinori y col., 2000; Rosenow y Hirschfeld, 2007) también constatan la presencia de casos puntuales de metástasis de adenocarcinoma, aunque sin especificar el origen. El carcinoma de pulmón supone en USA el tumor no definitorio de SIDA más frecuente entre la población VIH +, aunque inicialmente presentó una disminución de la incidencia tras la introducción del TARGA (Engels y col., 2006). En estudios europeos persiste el aumento progresivo de la incidencia de carcinoma de pulmón incluso tras la introducción de TARGA (Dal Maso y col., 2009), y no se correlaciona con un aumento paralelo de la incidencia de otros tumores relacionados con el hábito tabáquico, como los cánceres de cabeza y cuello. Aunque la presencia del hábito tabáquico es mayor en la población con SIDA (entre el 60-80 % comparado con el 20-30 % en la población normal) (Giordano y Kramer, 2005), la incidencia de carcinoma de pulmón es incluso mayor en la población con SIDA de lo que cabría esperar por este aumento del hábito tabáquico, especialmente en grupos de edad más jóvenes y en los primeros años tras el diagnóstico de SIDA, lo que puede suponer la presencia de otros factores (aumento de infecciones respiratorias, agravamiento de enfisema pulmonar, aceleración de patogénesis tumoral) que determinen esta mayor incidencia. En este contexto es comprensible la presencia de metástasis cerebrales de carcinoma broncogénicos en pacientes con SIDA, considerando además que en la

población VIH+ el carcinoma de pulmón se suele diagnosticar en estadios tumorales más avanzados (Chaturverdi y col., 2007).

5.4.2. Tuberculoma

El tuberculoma o absceso tuberculoso debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de lesión intracraneal en pacientes con SIDA, especialmente en pacientes provenientes de países en vías de desarrollo (Vidal y col., 2005). La persistencia de pacientes con tuberculomas en los pacientes con biopsias cerebrales en el periodo TARGA se puede explicar por tratarse de pacientes inmigrantes procedentes del África subsahariana donde la prevalencia de tuberculosis sigue siendo muy frecuente (Caro-Murillo y col., 2009).

En los países europeos la tuberculosis es la condición definitoria de SIDA más frecuente entre la población inmigrante, especialmente en el colectivo subsahariano (Staehelin y col., 2003; Abgrall y col., 2010), y es diagnosticada con frecuencia durante el primer año después del inicio del tratamiento antirretroviral (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2013). En España la población subsahariana VIH+ presenta además una mayor probabilidad de desarrollar SIDA por la elevada incidencia de tuberculosis, a pesar de que no existen diferencias con la población nativa en cuanto al inicio del tratamiento antirretroviral (Monge y col., 2013). En este contexto hay que seguir considerando la tuberculosis intracraneal como una potencial causa de lesión cerebral en pacientes VIH+, especialmente en el colectivo inmigrante subsahariano.

5.4.3. Encefalopatía por VIH

El daño cerebral producido por el VIH es multifactorial, interviniendo tanto la infección directa neuronal, como la liberación de citoquinas. Las alteraciones

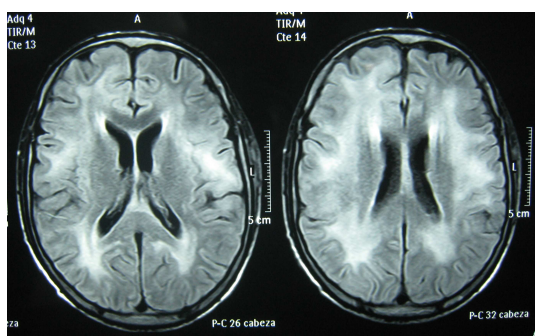
neuropatológicas secundarias se correlacionan (aunque no siempre de forma proporcional) con grados variables de demencia de tipo subcortical, con presencia de alteraciones cognitivas, comportamentales y motoras, produciendo el denominado complejo de demencia asociado al SIDA o complejo de demencia asociado al VIH (CDAV).

Los cambios neuropatológicos producidos por el VIH han evolucionado de forma paralela con los cambios clínicos y terapéuticos de la enfermedad. Previamente a la introducción del TARGA esta entidad se presentaba en el 20-30 % en los pacientes con infección avanzada por VIH, con una incidencia anual del 7 %; tras el TARGA la prevalencia se ha doblado debido al aumento de la expectativa de vida, mientras que la incidencia se ha reducido a la mitad (Bruce, 2007). Aunque inicialmente tras la introducción de TARGA se postuló que el tratamiento antirretroviral podía tener un escaso impacto sobre la aparición de esta entidad debido a la escasa penetración de los antirretrovirales en el SNC (Dore y col., 1999), posteriormente se observó una reducción en el diagnóstico de demencia asociada al SIDA próxima al 50 % (Sacktor, 2002; Langford y col., 2003). Esta disminución es menos marcada en los pacientes con mayor edad en el momento de la seroconversión y mayor tiempo de evolución de la enfermedad (Bhaskaran y col., 2008). También se ha objetivado un cambio en el patrón clínico, con formas más leves y con rasgos típicos de demencias corticales, posiblemente por la interacción con los efectos de edades más longevas de aparición por la mayor supervivencia de los pacientes y por una mayor susceptibilidad a enfermedad de Alzheimer (Brew, 2004). En un estudio prospectivo se objetivó una significativa mejoría neurocognitiva a corto plazo tras la introducción del tratamiento antirretroviral, aún teniendo en cuenta la desfavorable capacidad de los fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica (Robertson y col., 2004).

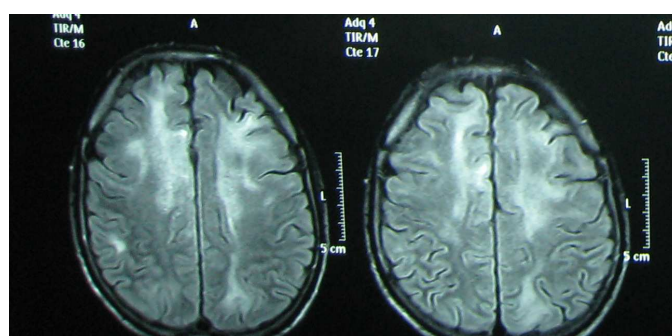
Aunque algunos autores han identificado regímenes terapéuticos que pueden tener un especial efecto protector, especialmente aquellos que incluyen AZT y INNTR (Cysique y col., 2006; Jevtovic y col., 2009), también se ha comprobado que incluso aquellos regímenes con fármacos con una teórica mejor penetración en LCR no producen una mejoría en la situación neurocognitiva de los pacientes (Giancola y col., 2006), ni están relacionadas con una prevención mayor de la aparición del complejo demencia-sida (Evers y col., 2004).

El diagnóstico del complejo demencia asociado al SIDA se basa en criterios clínicos y radiológicos, y en la identificación mediante técnicas de PCR del VIH en el LCR. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de la determinación del ARN del VIH en LCR es limitada, especialmente tras la introducción de TARGA (Sevigny y col., 2004; Bruce, 2007). Los hallazgos radiológicos de la encefalopatía por VIH no son patognomónicos, pudiendo confundirse con otras patologías, en especial con la LMP, entidad que presenta unas características radiológicas muy similares en la RMN (Given, 2007).

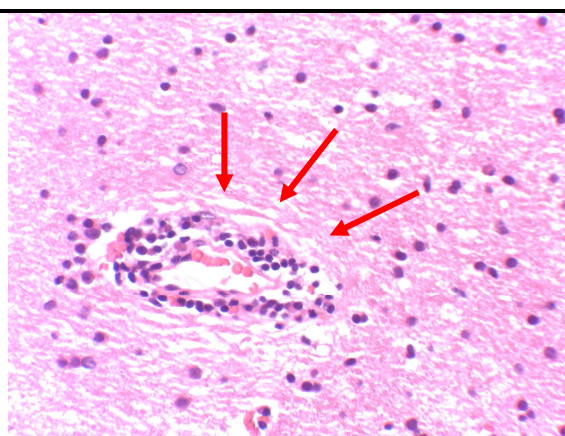
La biopsia cerebral es útil en pacientes con sospecha de encefalopatía por VIH en los que tanto las pruebas radiológicas como la detección de VIH en el LCR no confirmen el diagnóstico, y de forma especial para establecer el diagnóstico diferencial con LMP. En nuestro trabajo actual en el grupo TARGA se diagnosticó encefalopatía por VIH en tres pacientes en los que la biopsia fue necesaria por presentar discordancia entre la sospecha radiológica y la determinación de VIH en LCR: en un paciente con imagen radiológica sugestiva de LMP con aislamiento de VIH en LCR (caso 4), y en dos pacientes con RMN sugestiva de encefalopatía por VIH y carga viral indetectable en LCR.



4a



4b



4c

Caso 4: Paciente varón de 41 años. Relaciones heterosexuales de riesgo. VIH+ conocido desde hacía 7 años. Estadio C3. TARGA en diversas combinaciones con mal cumplimiento. CD4+:24 células/mm³ Cefalea, cuadro confusional y status epiléptico. En RMN se objetiva hiperintensidad en T2 de sustancia blanca generalizada, con afectación infratentorial y ganglios basales, y predominio hemisférico izquierdo (4a); se plantea LMP como primera sospecha diagnóstica, seguida de encefalopatía por VIH y LCP. Punción lumbar: PCR virus JC negativo, PCR VIH: 2300 copias/mL. Se había instaurado aciclovir ante la sospecha inicial de encefalitis herpética. Se realiza biopsia estereotáctica frontal izquierda, observándose signos de desmielinización y gliosis junto con células gigantes multinucleadas (círculo rojo) y espongiosis (4b) e infiltrados linfocitarios perivasculares (flechas rojas, 4c), compatible con encefalopatía por VIH. Se instaure TARGA de rescate (AZT+ FTC+ TDF+ TPR/r), a pesar de lo cual progresa el deterioro neurológico del paciente, falleciendo a los 5 meses.

5.4.4 Abscesos cerebrales no toxoplásmicos

La adicción a drogas por vía parenteral es un factor de riesgo para la formación de abscesos cerebrales, tanto relacionados con endocarditis como secundarios a la bacteriemia tras infecciones cutáneas por la venopunción (Tunkel y Pradan, 2002). En nuestro país los pacientes ADVP presentan un retraso mayor en iniciar TARGA y menor cumplimiento del tratamiento, lo que puede condicionar una mayor inmunosupresión y facilidad para desarrollar infecciones (Rodríguez-Arenas y col., 2006).

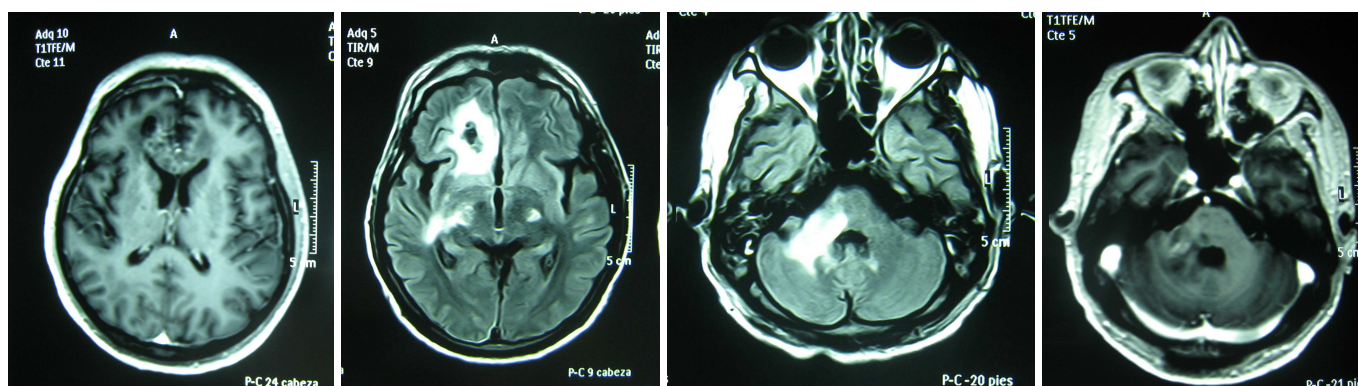
En nuestro trabajo la adicción a drogas por vía parenteral es la principal vía de adquisición de la infección por el VIH, de forma homogénea en ambas cohortes, a pesar de que en la actualidad en nuestro país el principal factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad son las relaciones sexuales entre hombres (HSH) (ver Introducción). La combinación de la ausencia de tratamiento previo y el riesgo elevado de infección cerebral en los pacientes ADVP puede explicar la persistente prevalencia de abscesos cerebrales en los pacientes durante la era TARGA.

5.4.5. Otros diagnósticos

El *Trypanosoma cruzi* es un parásito endémico en Sudamérica que se adquiere típicamente durante la infancia. En los individuos inmunocompetentes la infección es frecuentemente asintomática; sin embargo en situaciones de inmunosupresión la reactivación de una infección latente puede originar sintomatología especialmente cardiológica, gastrointestinal y neurológica. Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar lesiones cerebrales necrótico-hemorrágicas múltiples que recuerdan a las producidas por la toxoplasmosis cerebral en contraste con la meningoencefalitis de curso más indolente de los pacientes inmunocompetentes (Cordova y col, 2008). En el

paciente de nuestro trabajo la enfermedad de Chagas fue la primera manifestación de la infección por SIDA, falleciendo en pocas semanas debido a la gravedad y mutiplicidad de las lesiones a pesar del tratamiento instaurado tras el diagnóstico (caso 5). Cohen y col. (1996) habían descrito un paciente similar cuya primera manifestación de SIDA fue una forma pseudotumoral de enfermedad de Chagas.

En el paciente restante con diagnóstico de leucoencefalopatía de origen indeterminado no se pudo establecer con claridad el origen de la encefalopatía (LMP, paraneoplásico secundario a LNH anal, quimioterapia previa por CHOPP) a pesar de repetirse la biopsia cerebral; aunque se instauró tratamiento como si se tratase de una LMP, el paciente presentó un deterioro neurológico progresivo falleciendo a los 8 meses, lo que contrasta con el excelente pronóstico de los pacientes con LMP de la cohorte TARGA.



5a

5b



5c



5d

Caso 5. Paciente varón de 31 años de origen boliviano sin antecedentes de interés. Diagnosticado de infección VIH (CD4+: 5 /mm³, CVP: 49000 copias /mL) y posible neurocisticercosis 2 meses antes en otro centro, instaurándose tratamiento con benznadol y TARGA. Hemiparesia y hemihipoestesia progresiva, síndrome cerebeloso, parálisis de la mirada conjugada y crisis epilépticas. RMN cerebral: lesiones en sustancia blanca con captación de gadolinio de predominio frontal derecho (5a), lesión infratentorial en pedúnculo cerebeloso derecho (5b); se plantea diagnóstico diferencial entre LCP y LMP. Se realiza biopsia estereotática frontal derecha, donde se observa la presencia de necrosis con cambios inflamatorios inespecíficos; ante la ausencia de diagnóstico se repite la biopsia en la misma localización a las dos semanas, objetivando la presencia de parásitos de amastigote entre las células gliales y neuronas en el seno de una encefalitis multifocal necrotizante (5d, círculo rojo); se realiza PCR sugestivo de *Trypanosoma cruzi*. Se continúa tratamiento con benznadol y se cambia TARGA. Durante el ingreso el paciente presenta múltiples complicaciones (infección diseminada por CMV, candidiasis orofaríngea, SRI cerebral) presentando deterioro neurológico progresivo y fallecimiento.

6. Influencia de TARGA en causas de mortalidad

La disminución de las enfermedades relacionadas con SIDA tras la introducción del tratamiento TARGA ha producido un cambio en las causas de mortalidad entre los pacientes infectados por VIH. Pallela y col (2006) observaron un aumento de la mortalidad secundaria a enfermedades no relacionadas con el SIDA, posiblemente en relación con el aumento de la convivencia con comorbilidades y otras enfermedades crónicas distintas al SIDA; la reconstitución inmune asociada al TARGA también podría aumentar la tasa de enfermedades no relacionadas con el SIDA a través de la activación crónica inmune y la regulación de citoquinas proinflamatorias. Las causas de mortalidad no relacionadas con SIDA más frecuentes presentes en la población VIH son las enfermedades hepáticas (relacionadas con la coinfección por VHB y /o VHC), hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y tumores no relacionados con el SIDA. El tratamiento prolongado con TARGA y sus efectos secundarios podrían contribuir a un aumento en la incidencia de la mortalidad no relacionada con el SIDA. Esta similitud con las causas de mortalidad de la población general se relaciona con un aumento significativo de la esperanza de vida. En un estudio reciente realizado en USA y Canadá la esperanza de vida de los pacientes VIH+ ha aumentado de 36,1 años en el periodo 2000-2002 a 51,4 años en el periodo 2006-2007 (Samji y col., 2013).

La mortalidad de los pacientes en el periodo preTARGA de nuestro trabajo fue secundaria a causas relacionadas con el SIDA en el 96 % de los pacientes. Aunque en el periodo TARGA una amplia mayoría de los fallecimientos siguió estando relacionada con el SIDA, el 19 % de los pacientes fallecidos lo hicieron por causas no relacionadas con el SIDA, corroborando los hallazgos de otros estudios poblacionales.

7. Experiencia previa en HGU Gregorio Marañón

Ferreras y Vaquero (1993) publicaron los resultados del diagnóstico y tratamiento de 140 pacientes con SIDA y patología neurológica recogidos durante los primeros años de la pandemia en nuestro centro. Las patologías más frecuentemente diagnosticadas fueron la toxoplasmosis cerebral (73/140) y la tuberculosis (33/140); 10 pacientes presentaron hidrocefalia que requirió tratamiento con drenaje o ventricular externo o derivación ventriculoperitoneal.

En 9 pacientes fue necesaria la realización de biopsia cerebral mediante técnica de punción-aspiración. Los autores destacan la escasa rentabilidad diagnóstica del procedimiento y la necesidad de realizar biopsias abiertas. En 7 pacientes se realizaron craneotomías con el objetivo de realizar una biopsia abierta y además reducir la hipertensión intracraneal; 4 pacientes presentaron toxoplasmosis cerebral, 2 pacientes fueron diagnosticados de LCP (no diagnosticados previamente mediante punción aspiración) y un paciente presentó un astrocitoma de la unión bulbomedular; los pacientes con toxoplasmosis cerebral fueron diagnosticados durante los primeros años de la enfermedad, y por la escasa experiencia en el incipiente manejo de los pacientes con SIDA se realizó craneotomía y resección de la lesión. En función de la experiencia diagnóstica acumulada se propuso un algoritmo diagnóstico similar al de Levy y Rosemblum condicionando la realización de la biopsia cerebral al fracaso de la terapia empírica antitoxoplasma.

La introducción y generalización de las técnicas estereotácticas mejoró en nuestro centro la rentabilidad de la biopsia cerebral tal como ha quedado reflejado en los resultados. Si además consideramos la fácil aplicación del procedimiento al realizarse con anestesia local, es lógico deducir la rápida implantación del protocolo diagnóstico y

el aumento en la realización del número de biopsias que se ha objetivado en la serie actual de forma previa a la implantación de TARGA.

8. Utilidad diagnóstica actual de la biopsia cerebral en pacientes VIH/SIDA

La aproximación diagnóstica en las enfermedades neurológicas relacionadas con el SIDA se suele realizar basándose en la sospecha clínica y radiológica, y en ocasiones con los resultados de la punción lumbar. Como hemos mencionado previamente, el diagnóstico de LCP se puede alcanzar combinando la determinación del VEB en LCR con el SPECT con Tl201. En la LMP, en la mayor parte de las series el diagnóstico se realiza en función de criterios clínicos y radiológicos, y en menos del 50 % de los pacientes se evidencia la presencia del virus JC en LCR. El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral se realiza habitualmente de forma empírica en el contexto de una imagen compatible y verificando la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, la ausencia de confirmación patológica puede condicionar un porcentaje de diagnósticos erróneos con el consiguiente tratamiento inadecuado. Lemos Silva y col., (2012) en un análisis de 168 autopsias con lesiones cerebrales en pacientes con SIDA encontraron discrepancias en el 55% de los pacientes (91 pacientes) entre el diagnóstico premortem y el diagnóstico postmortem; en el 53,8 % un correcto diagnóstico y el consiguiente tratamiento podría haber variado el pronóstico del paciente.

De forma previa a la introducción del TARGA existía la controversia de si la realización de la biopsia cerebral y la determinación exacta del diagnóstico determinaba

algún tipo de cambio en el pronóstico de los pacientes (Nielsen y col., 1994; Viswanathan y col., 1994). La ausencia de tratamientos efectivos (especialmente para el linfoma y la LMP) ponía en entredicho el utilizar la biopsia cerebral en aquellos casos en que no existía respuesta al tratamiento empírico antitoxoplasma (Hornef y col., 1999). La supervivencia y el pronóstico de los pacientes tras la introducción del TARGA ha mejorado de forma sustancial, incrementándose en nuestra serie de 2,3 a 9,9 meses, lo que indica no sólo la mejoría de expectativa de vida con el tratamiento TARGA, sino también la posibilidad de tratar con éxito patologías que previamente carecían de tratamiento efectivo, como es el caso de la LMP. En el momento actual no existen dudas sobre la necesidad de emplear todos los medios diagnósticos disponibles con el objetivo de proporcionar a los pacientes VIH+ un correcto tratamiento.

En nuestro trabajo actual se ha estudiado la relación entre la sospecha clínica y radiológica previa a la cirugía con los hallazgos de la biopsia. De forma global la sospecha previa coincidía con el resultado de la biopsia en el 51,8 % de los pacientes. Como se observa en la figura 26 la concordancia fue aumentando progresivamente en los años previos a la introducción del TARGA, y desde entonces ha disminuido de forma sostenida. Esto se explica por la experiencia acumulada en los años previos a la introducción del TARGA, considerando además que el 81,9 % de los diagnósticos correspondían a toxoplasmosis, LCP y LMP; posteriormente, con la introducción del tratamiento TARGA y el cambio en la patología neurológica, al disminuir la incidencia de los diagnósticos más frecuentes (toxoplasmosis, LMP y linfoma) y aumentar la proporción de otros diagnósticos, la concordancia con la sospecha clínicoradiológica ha ido disminuyendo progresivamente.

La vigencia de los protocolos tradicionales para la realización de biopsias cerebrales es cuestionable en el momento actual. Las propuestas más recientes de

protocolos se ha publicado a partir de resultados de series realizadas en países en los que el acceso al TARGA está limitado, como pueden ser India (Shyam Babu y col., 2013) y Sudáfrica (Smego y col., 2006). En los países occidentales la mejoría del estado inmunológico de los pacientes ha condicionado varios importantes cambios en la aproximación terapéutica. Por un lado, la incidencia de toxoplasmosis ha disminuido de forma importante, lo que cuestiona la necesidad de realizar tratamiento empírico antitoxoplasma ante cualquier lesión cerebral en un paciente con SIDA; en nuestro trabajo el 62 % de los pacientes en el periodo preTARGA recibieron tratamiento antitoxoplasma previo, mientras que en el TARGA solamente lo recibieron el 28 %, aumentando sin embargo el porcentaje de pacientes que recibieron otros tratamientos empíricos diferentes. En segundo lugar, la disminución de la incidencia de linfoma cerebral ha condicionado que la sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas (SPECT y PCR de VEB en LCR), que a finales de la década de los noventa se postulaban como alternativa a la biopsia cerebral, hayan disminuido de forma sustancial. Por último, la mayor incidencia de diagnósticos diferentes a los habituales, especialmente de patología tumoral no relacionada con el SIDA condiciona la necesidad de demorar lo menos posible el diagnóstico de la enfermedad para optimizar el tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

1. La biopsia estereotáctica cerebral en pacientes con SIDA es un procedimiento diagnóstico concluyente en más del 90 % de los casos, y contribuye a condicionar la estrategia terapéutica.
2. Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran efectividad (TARGA), la incidencia de biopsias cerebrales en pacientes con SIDA o infectados por VIH ha descendido de forma significativa.
3. En el periodo TARGA se ha producido un incremento proporcional en el grupo de diagnósticos diferentes a los diagnósticos clásicos (linfoma cerebral primario, toxoplasmosis cerebral y leucoencefalopatía multifocal progresiva), a expensas especialmente de tumores cerebrales no linfomatosos, encefalopatía por VIH y patología infecciosa no toxoplásmica.
4. Los pacientes presentan una edad más avanzada, mayores niveles de linfocitos CD4, ausencia de diagnóstico de SIDA previo a la biopsia cerebral y una supervivencia más elevada después de la realización de la biopsia cerebral en el periodo TARGA.
5. La mayor variedad de los diagnósticos y la menor concordancia de la sospecha clínicorradiológica con el diagnóstico final apoyan la necesidad del empleo de la biopsia cerebral en los pacientes con SIDA en el momento actual.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1993 Revised Classification System for HIV infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mort Wkly Rep*. 1992; 41:19-23.

AAN Quality Standards Subcommittee. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. *Neurology*. 1998; 50: 21-6.

Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1747-55.

Abgrall S, Del Giudice P, Melica G, Costagliola D; FHDH-ANRS CO4. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country: incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS*. 2010; 24 (5): 763-71.

American Academy of Neurology. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991; 41 (6): 778-85.

Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol*. 2001; 7 (4): 386-90.

Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irisarria F, Floristána Y, Sola-Bonetac J, Martínez-Artolad V, Fernández-Jaúregui C, Dorronsoroe I. Cambios en la mortalidad y en las causas de defunción en las personas con diagnóstico de infección por el VIH, 1985-2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 (1): 5-10.

Alesch F, Armbruster C, Budka H. Diagnostic value of stereotactic biopsy of cerebral lesions in patients with AIDS. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 134 (3-4): 214-9.

Aminoff MJ, Boller F, Swabb D.F.(editors). Handbook of Clinical Neurology. Vol 85 2007.

Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luca DA, Murri R, Giancola ML, Larocca LM, Antinori A. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology*. 2000; 55: 1194 –200.

An SF, Groves M, Gray F, Scaravilli F. Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58 (11): 1156-62.

Anders KH, Guerra WF, Tomivasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *The American Journal of Pathology*. 1986; 124 (3): 537–58.

Anderson E, Zink W, Xiong H, Gendelman HE. HIV-1-associated dementia: a metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 2: S43-54.

Andrews BT, Kenefick TP. Neurosurgical management of the acquired immunodeficiency syndrome. An update. *West J Med*. 1993; 158 (3): 249-53.

Anson JA, Glick RP, Reyes M. Diagnostic accuracy of AIDS-related CNS lesions. *Surg Neurol*. 1992; 37 (6): 432-40.

Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, Fortini M, Tartaglione T, Larocca LM, Zannoni G, Cattani P, Grillo R, Roselli R, Iacoangeli M, Scerrati M, Ortona L. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*. 1997; 48 (3): 687-94.

Antinori A, Ammassari A, Luzzati R, Castagna A, Maserati R, Rizzardini G, Ridolfo A, Fasan M, Vaccher E, Landonio G, Scerrati M, Rocca A, Butti G, Nicolato A, Lazzarin A, Tirelli U. Role of brain biopsy in the management of focal brain lesions in HIV-

infected patients. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori. *Neurology*. 2000; 54 (4): 993-7.

Antinori A, Cingolani A, Pezzotti P, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D, De Luca A, Pierconti F, Tartaglione T, Scerrati M, Larocca LM, Ortona L. Value of combined approach with thallium-201 single photon emission computed tomography and Epstein–Barr virus DNA polymerase chain in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 554-60.

Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, Grisetti S, Moretti F, Vigo B, Bongiovanni M, Del Grosso B, Arcidiacono MI, Fibbia GC, Mena M, Finazzi MG, Guaraldi G, Ammassari A, d'Arminio Monforte A, Cinque P, De Luca A; Italian Registry Investigate Neuro AIDS Study Group. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol*. 2003; 9 (Suppl 1): 47–53.

Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, Bongiovanni M, Guaraldi G, Grisetti S, Vigo B, Gigli B, Mariano A, Dalle Nogare ER, De Marco M, Moretti F, Corsi P, Abrescia N, Rellecati P, Castagna A, Mussini C, Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, Bongiovanni M, Guaraldi G, Grisetti S, Vigo B, Gigli B, Mariano A, Dalle Nogare ER, De Marco M, Moretti F, Corsi P, Abrescia N, Rellecati P, Castagna A, Mussini C, Ammassari A, Cinque P, d'Arminio Monforte A; Italian Registry Investigative NeuroAIDS. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Disorders*. 2004; 39 (11): 1681-91.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, Esteve A, Gill MJ, Harris R, Justice A, Hayden A, Lampe F, Mocroft A, Mugavero MJ, Staszewski S, Wasmuth JC, van Sighem A, Kitahata M, Guest J, Egger M, May M. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372 (9635): 293-299.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sheperd BS, Jenkins CA, Parrish DD, Glass TR, Cescon A, Masabeu A, Chene G, de Wolf F, Crane HM, Jarrin I, Gill J, del Amo J, Abgrall S, Khaykin P, Lehmann C, Ingle SM, May MT, Sterne JA, Sterling TR. Higher rates of AIDS during the first year of antiretroviral therapy among migrants: the importance of tuberculosis. *AIDS*. 2013; 27 (8): 1321-9.

Armbruster C, Alesch F, Budka H, Kriwanek S. Stereotactic brain biopsy in AIDS patients: a necessary patient-oriented and cost-effective diagnostic measure? *Acta Med Austriaca*. 1998; 25 (3): 91-5.

Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, Cavert WP, Henry WK, Neaton JD; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008; 22 (7): 841-8.

Bane A, Yohannes AG, Fekade D. Morbidity and mortality of adult patients with HIV/AIDS at Tikur Anbessa teaching hospital, Addis Abeba, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2003; 41: 131-40.

Banks WA, Akerstrom V, Kastin AJ. Adsorptive endocytosis mediates the passage of HIV-1 across the blood-brain barrier: evidence for a post-internalization coreceptor. *J Cell Sci*. 1998; 111 (4): 533-40.

Barks JD, Liu XH, Sun R, Silverstein FS. Gp120, a human immunodeficiency virus-1 coat protein, augments excitotoxic hippocampal injury in perinatal rats. *Neuroscience*. 1997; 76 (2): 397-409.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220 (4599): 868-71.

Baumann RJ, Espinosa PS. Neuroepidemiology of HIV/AIDS. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DE (Eds). HIV/AIDS and Nervous system. Handbook of Clinical Neurology, vol 65. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 3-31.

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, Domingo P, Márquez M, Rodriguez-Arrondo FJ, Laguna F, Rubio R, Lacruz Rodrigo J, Mallolas J, de Miguel V; GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2003; 36: 1047–52.

Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in acquired immunodeficiency syndrome: explaining the high incidence and disproportionate frequency of the illness relative to other immunosuppressive conditions. J Neurovirol. 2003; 9 (Suppl 1): 38-41.

Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Semin Neurol. 1999; 19: 193–200

Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with report of sixteen cases. Ann Intern Med. 1987; 107 (1): 78-87.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, Bartt R, Major EO, Nath A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology. 2013; 80 (15): 1430-8.

Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K; CASCADE Collaboration. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. JAMA 2008; 300 (1):51-9.

Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, Phillips A, Porter K; CASCADE Collaboration. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. Ann Neurol. 2008; 63 (2): 213-21.

Biscione F, Cechinni D, Ambrosini J, Bianchi M, Corti M, Benetucci J. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (7): 419-23.

Blumenthal DT, Raizer, JJ, Rosenblum MK, Bilsky MH, Hariharan S, Abrey LE. Primary intracranial neoplasms in patients with HIV. *Neurology*. 1999; 52 (8): 1648-51.

Bos HM, Hofman PAM, Smeij G Bot FJ, van Oostenbruggen RJ. Overwhelming CNS cryptococcus in AIDS. *Neurology*. 2001; 57 (9): 1560.

Bouscarat F, Levacher-Clergeot M, Dazza MC, Strauss KW, Girard PM, Ruggeri C, Sinet M. Correlation of CD8 lymphocyte activation with cellular viremia and plasma HIV RNA levels in asymptomatic patients infected by human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996; 12 (1): 17-24.

Bower M, Powles T, Nelson M, Mandalia S, Gazzard B, Stebbing J. Highly Active Antiretroviral Therapy and Human Immunodeficiency Virus-Associated Primary Cerebral Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98 (15): 208-15.

Brazille P, Dereuddre-Bosquet N, Leport C, Clayette P, Boyer O, Vildé JL, Dormont D, Benveniste O. Decreases in plasma TNF-alpha level and IFN-gamma mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol*. 2003; 131 (2): 304-11.

Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex (ADC) in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of ADC. *AIDS*. 2004; 18 (Suppl 1): S75-S78.

Brew BJ. AIDS dementia complex. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DE (Eds). *HIV/AIDS and Nervous system. Handbook of Clinical Neurology*, vol 65. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 79-91.

Brew BJ, Evans L, Byrne C, Pemberton L, Hurren L. The relationship between AIDS dementia complex and the presence of macrophage tropic and non-syncytium inducing isolates of human immunodeficiency virus type 1 in the cerebrospinal fluid. *J Neurovirol.* 1996; 2 (3): 152-7.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet.* 1999; 354: 1112-5.

Brun Romero FM, Martín Aspas A, Guerrero Sánchez F, Montes de Oca Arjona M, Soto Cárdenas MJ, Girón González JA. Evolución de los ingresos y la mortalidad en un Servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel (1996-2000). Influencia de las modificaciones en el tratamiento de la infección por el VIH. *Rev Clin Esp.* 2005; 205 (2): 51-6.

Bucher HC, Griffin LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battegay M. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS.* 1999; 13 (4): 501-7.

Budka H, Costanzi G, Cristina S, Lechi A, Parravicini C, Trabattoni R, Vago L. Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV). A histological, immunocytochemical, and electron microscopical study of 100 autopsy cases. *Acta Neuropathologica.* 1987; 75 (2): 185-98.

Burkala E, West JT, Jun He. The choroids plexus and viral entry into the brain. In : HE Gendelman, IP Everall, SA Lipton, S Swindells (eds.), *The neurology of AIDS.* Londres: Oxford University Press; 2004. p. 43-53.

Buttner A, Weis S. Non-lymphomatous brain tumors in HIV-1 infection: a review *Journal of Neuro-Oncology.* 1999; 41: 81-8.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet.* 1998; 351: 543-9.

Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Manuel Ramos J, Sobrino P, Miró JM, López-Cortés LF, Tural C, Moreno A, de los Santos I, Murillas J, Camino X, Salavert M, Rubio R, Moreno S, del Amo J; CoRIS. HIV infection in immigrants in Spain: Epidemiological characteristics and clinical presentation in the CoRIS Cohort (2004-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (7): 380-8.

Casado JL, Corral I, García J, Martínez San-Millán JJ, Navas E, Moreno A, Moreno S. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33 (2): 179-87.

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1981a; 30 (21):250-2.

Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981b; 30 (25): 305-8.

Centers for Disease Control (CDC). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981, 30 (33): 409-10.

Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982; 31 (48): 644-6.

Centers for Disease Control. (CDC). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *JAMA*. 1993; 269 (6): 729-30.

Centers of Disease Control (CDC). Recommendations on Prophylaxis and Therapy for Disseminated Mycobacterium Avium Complex for Adults and Adolescents Infected with Human Immunodeficiency Virus. U.S. Public Health Service Task Force on

Prophylaxis and Therapy for Mycobacterium avium Complex. MMWR Recomm Rep. 1993; 42 (RR-9): 14-20.

Centers for disease control (CDC) Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR Recomm Rep. 1998; 47 (RR20): 1-58.

Centers for Disease Control. Department of Health and Human Services. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2000. 2001. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/std/stats00/2000-Surv-All.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. MMWR Recomm Rep. 2001; 50 (RR-19): 1-57.

Centers for Disease Control. Department of Health and Human Services. HIV/AIDS Surveillance Report 2013. Disponible en:
http://.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2003_HIV_Surveillance_Report_vol_15.pdf

Centers for Disease Control. Department of Health and Human Services Sexually transmitted Disease Surveillance 2003. 2004; p 1-18. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/std/stats03/Surv2003-All.pdf>

Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. Cell. 1998; 93 (5): 681-4.

Chappell ET, Guthrie BL, Orenstein J. The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. Neurosurgery. 1992; 30 (6): 825-9.

Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. AIDS. 2007; 21: 207–213.

Chen CC, Hsu PW, Erich Wu TW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, Chuang CC, Wu CT, Lui TN, Hsu YH, Lin TK, Lee SC, Huang YC. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. Clin Neurol Neurosurg. 2009; 111 (10): 835-9.

Cheng J, Nath A, Knudsen B, Hochman S, Geiger JD, Ma M, Magnuson DS. Neuronal excitatory properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Neuroscience*. 1998; 82 (1): 97-106.

Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MB, Netto MB. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1992; 18 (5): 478–88.

Chirch LM, Luft BJ. Cerebral toxoplasmosis in AIDS. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DE (Eds). *HIV/AIDS and Nervous system. Handbook of Clinical Neurology*, vol 65. Amsterdam: Elsevier; 2007. p.151.

Chouquet C, Autran B, Gomard E, Bouley JM, Calvez V, Katlama C, Costagliola D, Rivière Y; IMMUNOCO Study Group. Correlation between breadth of memory HIV-specific cytotoxic T cells, viral load and disease progression in HIV infection. *AIDS*. 2002; 16 (18): 2399-407.

Cingolani A, Fratino L, Scoppettuolo G, Antinori A. Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era *Journal of NeuroVirology*. 2005; 11 (suppl. 3): 38–44.

Cohen JE, Tsai EC, Ginsberg HJ, Godes J. Pseudotumoral chagasic meningoencephalitis as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surg Neurol*. 1998; 49 (3): 324-7.

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee *Lancet*. 1994; 343: 871-81.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, , Jimenez E, O’Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moye J, Stratton P, and Balsley J for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant

transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994; 331: 1173-80.

Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. Int J Infect Dis. 2008; 12 (6): 587-92.

Corti M, Metta H, Villafañe MF, Yampolsky C, Schtibu R, Sevillever G, Garrido D. Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in AIDS. Medicina (B Aires) 2008; 68: 285–290.

Coté TR, Manns A, Hardy CRM, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst. 1996; 88 (10): 675-9.

Cullen BR. Retroviruses as model systems for the study of nuclear RNA export pathways. Virology. 1998; 249 (2): 203-10.

Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. Neurology. 2006; 66 (9):1447-50.

Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intrieri T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L,

Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. Acta Neurochir (Wien). 2008; 150 (1): 23-9.

Davies MA, Pell MF, Brew BJ. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Neurosci. 1995; 2 (1): 40-4.

D'Arminio Monforte A, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000; 54: 1856–9.

D'Arminio Monforte A, Cinque P, Moncroft A, Goebel F-D, Antunes F, Katlama C, Justesen U.S., Vella S., Kirk O, Lundgren J. Changing Incidence of Central Nervous System Diseases in the EuroSida Cohort. *Annals of Neurology*. 2004; 55 (3): 320-8.

De Lisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellu F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S for the Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *British Journal of Cancer*. 2009; 100 (5): 840-7.

Delta Coordinating Committee Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*. 1996; 348: 283-91.

Dismuke DJ, Aiken C. Evidence for a functional link between uncoating of the human immunodeficiency virus type 1 core and nuclear import of the viral preintegration complex. *J Virol*. 2006; 80 (8): 3712-20.

Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13 (10): 1249-53.

Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci*. 1996; 16 (8): 2508-21.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*. 2006; 20: 1645–54.

Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, Pedersen C, Mogensen CB, Nielsen L, Obel N. Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *J Infect Dis.* 2009; 199: 77– 83.

Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998; 12: 1941–55.

Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI). Cuantificación de la carga viral de VIH. [Internet]. Consulta el 23/01/2014. Disponible en:

<http://epidemiologiamolecular.com/cuantificacion-carga-viral-vih/>

European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. *AIDS surveillance in Europe. Quarterly Report* 1993; 37: 23-28.

European Centre for the Epidemiological Monitoring of HIV/AIDS; WHO and UNAIDS Collaborating Centre on HIV/AIDS. HIV / AIDS Surveillance in Europe. End year report 2006. 2007, n° 75. Disponible en:

<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDkQFjAA&url=http%3A%2F%2Fsida.dgs.pt%2Festudos-e-estatisticas111111%2Frelatorios1%2Finternacionais-europeus1%2Foms1%2Feurohiv-hivaids-surveillance-in-europe-no->

European Centre for Disease Prevention and Control; WHO Regional Office for Europe. HIV /AIDS surveillance in Europe 2011. Stockholm.ECDC; 2012. Disponible en:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20121130-annual-hiv-surveillance-report.pdf>

Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Frese A, Reichelt D, Husstedt IW. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004; 20 (5): 483-91.

Falcó V, Olmo M, del Saz SV, Guelar A, Santos JR, Gutiérrez M, Colomer D, Deig E, Mateo G, Montero M, Pedrol E, Podzamczar D, Domingo P, Llibre JM. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49 (1): 26-31.

Favre J, Taha JM, Burchiel KJ. An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. *Neurosurgery*. 2002; 50 (1): 48-56.

Feiden W, Bise K, Steude U, Pfister HW, Möller AA. The stereotactic biopsy diagnosis of focal intracerebral lesions in AIDS patients. *Acta Neurol Scand*. 1993; 87 (3): 228-33.

Ferreira de Oliveira J, Bartolomeu Greco D, Correa Oliveira G, Pereira Christo P, Crosland Guimarães MD, Corrêa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39 (2): 146-51.

Ferreras Ferreras MB, Vaquero Crespo J. *Neurosida. Afectación del sistema nervioso por el VIH*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina; 1993.

Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvett A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002; 58: 1513–1520.

Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2001; 94 (4): 545-51.

Fine SM, Angel RA, Perry SW, Epstein LG, Rothstein JD, Dewhurst S, Gelbard HA. Tumor necrosis factor alpha inhibits glutamate uptake by primary human astrocytes.

Implications for pathogenesis of HIV-1 dementia. *J Biol Chem.* 1996 Jun 28; 271(26): 15303-6.

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987; 317 (4): 185-91.

Fong IW, Britton CB, Luinstra KE, Toma E, Mahony JB. Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol.* 1995; 33 (2): 484-6.

Gaba AG, Sparano JA. Metastatic carcinoma: an unusual cause of focal brain lesions in HIV infection. *AIDS Read.* 2003; 13 (11): 547-8.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science.* 1984; 224(4648):500-3.

García de Viedma D, Díaz Infantes M, Miralles P, Berenguer J, Marín M, Muñoz L, Bouza E. JC Virus Load in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Analysis of the Correlation between the Viral Burden in Cerebrospinal Fluid, Patient Survival, and the Volume of Neurological Lesions. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1568–75.

Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell.* 2000; 100 (5): 587-97.

Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P, Larussa D, Baldini F, Corpolongo A, Narciso P, Bellagamba R, Tozzi V, Antinori A. Neuroactive antiretroviral drugs do not influence

neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41 (3): 332-7.

Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000, 342 (9): 635-45.

Gildenberg PL, Langford L, Kim JH, Trujillo R Stereotactic biopsy in cerebral lesions of AIDS. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993; 58: 68-70.

Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 (3): 491-9.

Giordano TP, Kramer JR. Does HIV infection independently increase the incidence of lung cancer? *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 490–1.

Given CA. Neuroimaging of the HIV/AIDS. In Aminoff MJ, Boller F, Swaab DE (Eds). *HIV/AIDS and Nervous system. Handbook of Clinical Neurology*, vol 65. Amsterdam: Elsevier; 2007. p 229-60.

Glushakova S, Münch J, Carl S, Greenough TC, Sullivan JL, Margolis L, Kirchhoff F. CD4 down-modulation by human immunodeficiency virus type 1 Nef correlates with the efficiency of viral replication and with CD4(+) T-cell depletion in human lymphoid tissue ex vivo. *J Virol*. 2001; 75 (21): 10113-7.

González-Aguilar A, Soto-Hernández JL. The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. *Current Opinion in Oncology* 2011, 23:648–53.

Gordon J, Krynska B, Otte J, Houff SA, Khalili K. Oncogenic potential of human neurotropic papovavirus, JCV, in CNS. *Dev Biol Stand*. 1998; 94:93-101.

Gray F (ed). *Atlas of Neuropathology of HIV Infection*. Oxford: Oxford University Press; 1993.

Gray F, Adle-Biasette H, Brion F, Ereau T, le Maner I, Levy V, Corcket G. Neuronal apoptosis in human immunodeficiency virus infection. *J Neurovirol.* 2000; 6 (Suppl 1): S38-43.

Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere V, Scaravilli F. The Changing pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62 (5): 429-40.

Greenway AL, McPhee DA, Allen K, Johnstone R, Holloway G, Mills J, Azad A, Sankovich S, Lambert P. Human immunodeficiency virus type 1 Nef binds to tumor suppressor p53 and protects cells against p53-mediated apoptosis. *J Virol.* 2002; 76 (6): 2692-702.

Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147 (6): 627-31.

Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature.* 1987; 326 (6114): 662-9.

Hammer SM, Katzstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1081-90.

Harrold SM, Wang G, McMahon DK, Riddler SA, Mellors JW, Becker JT, Caldararo R, Reinhart TA, Achim CL, Wiley CA. Recovery of replication-competent HIV type 1-infected circulating monocytes from individuals receiving antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18 (6): 427-34.

Hernandez N, del Castillo F, Garcia Miguel MJ Baquero-Artigao F. Encephalitis as the first manifestation of herpes zoster. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20 (8): 415.

Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan ID, Groopman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1493-7.

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med.* 1995; 333: 450-1.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995; 373: 123-6.

Holloway RG, Mushlin AI. Intracranial mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome: using decision analysis to determine the effectiveness of stereotactic brain biopsy. *Neurology* 1996; 46: 1010-5.

Hori K, Burd PR, Furu K, Kutza J, Weih KA, Clouse KA. Human immunodeficiency virus-1-infected macrophages induce inducible nitric oxide synthase and nitric oxide (NO) production in astrocytes: astrocytic NO as a possible mediator of neural damage in acquired immunodeficiency syndrome. *Blood.* 1999; 93 (6): 1843-50.

Hornef MW, Iten A, Maeder P, Villemure JG, Regli L. Brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic value, clinical performance, and survival time. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (21): 2590-6.

Iacoangeli M, Roselli R, Antinori A, Ammassari A, Murri R, Pompucci A, Scerrati M. Experience with brain biopsy in acquired immune deficiency syndrome-related focal lesions of the central nervous system. *Br J Surg.* 1994; 81 (10): 1508-11.

International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1823-30.

Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, Bohm G, Steurer A, Lintner F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol.* 2000; 100: 213–20.

Jevtovic DJ, Vanovac V, Veselinović M, Salemović D, Ranin J, Stefanova E. The incidence of and risk factors for HIV-associated cognitive-motor complex among patients on HAART. *Biomed Pharmacother.* 2009; 63 (8): 561-5.

Jordan A, Defechereux P, Verdin E. The site of HIV-1 integration in the human genome determines basal transcriptional activity and response to Tat transactivation. *EMBO J.* 2001; 20 (7): 1726-38.

Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR, Sevin A, Pu M, Spritzler J, Chernoff M, Namkung A, Fox L, Martinez A, Waterman K, Fiscus SA, Sha B, Johnson D, Slater S, Rousseau F, Lederman MM, Adult AIDS Clinical Trial Group 5015 Protocol Team; Adult AIDS Clinical Trial Group 5113 Protocol Team. Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. *J Infect Dis.* 2003; 187 (12): 1924-33.

Karahalios D, Breit R, Dal Canto MC, Levy RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIVinfection: lack of impact of early diagnosis by stereotactic brain biopsy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 239: 394-400.

Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, Garzoni C, Cavassini M, Fux CA, Vernazza P, Bernasconi E, Battegay M, Hirsch HH, for the Swiss HIV Cohort Study. Incidence and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 20 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1459–66.

Kiederlen TR, Liesenfeld O, Schürmann D, Schneider T. Toxoplasmic encephalitis in AIDS-patients before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (12): 1521-5.

Kiely B, O'Flaherty J, Surah S, Kieran J, O'Donnell D, Bergin C, Mulcahy F. HIV-related malignancies pre- and post- highly active antiretroviral therapy: experiences in an inner tertiary referral centre. *Int J STD AIDS*. 2010; 21 (5): 332-6.

Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, Katlama C, Lazzarin A, Skinhøj P, Barton SE; EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98 (12): 3406-12.

Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmner E, Griscelli C, Brun-Veziret F, Rouzioux C, Gluckman JC, Chermann JC. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 1984; 225: 59-63.

Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol*. 2008; 255 (4): 526-31.

Kongkham PN, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure. *Can J Neurol Sci*. 2008; 35 (1):79-84.

Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. *Immunity*. 2002; 16 (1):135-44.

Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*. 1998; 393 (6686): 648-59.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr, Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M; TORO 1 Study Group.. Efficacy of enfuvirtide in patients

infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2186-95.

Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Probst A, Schaffner T, Gessaga E, Kleihues P. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathologica.* 1989; 77 (4): 379–90.

Langford TD, Letendre SL, Larrea GJ, Masliah E. Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathol.* 2003; 13: 195–210.

Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science.* 1984 ; 225 (4664): 840-2.

Levy RM, Mills CM, Posin JP, Moore SG, Roseblum ML, Bredesen DE. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990; 3 (5): 461-471.

Levy RM, Russell E, Yungbluth M, Hidvegi DF, Brody BA, Dal Canto MC. The efficacy of image-guided stereotactic brain biopsy in neurologically symptomatic acquired immunodeficiency syndrome patients. *Neurosurgery.* 1992; 30 (2): 186-9.

Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell.* 1996; 86 (3): 367-77.

Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007; 146 (2): 87-95.

Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 211-22.

Luzzati R, Ferrari S, Nicolato A, Piovan E, Malena M, Merighi M, Morbin M, Gerosa M, Rizzuto N, Concia E. Stereotactic brain biopsy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1996; 156 (5): 565-8.

Martínez R, Vaquero J. Técnica de la biopsia estereotáctica. En: *Estereotaxia en tumores cerebrales*. 1ª ed. Madrid: A. Madrid Ediciones; 1993. p. 61-9.

Martínez-Maza O, Breen EC. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr Opin Oncol.* 2002; 14 (5): 528-32.

Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (8): 4175-7.

Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69: 376–80.

Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS.* 2000; 14: 69–74.

Mason E. Positioning paediatric HIV in the child survival agenda. Presentación en la consulta UNICEFOMS; 2006 Enero11-13; NY, USA: UNICEF.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med.* 1981; 305 (24): 1431-8.

Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W, Suffredini AF, Deyton L, Kovacs JA, Falloon J. CD4 counts as predictors of

opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med.* 1989; 111 (3): 223-31.

Mathews C, Barba D, Fullerton SC. Early biopsy versus empiric treatment with delayed biopsy of non-responders in suspected HIV-associated cerebral toxoplasmosis: a decision analysis. *AIDS.* 1995; 9 (11): 1243-50.

May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, Gill J, Phillips A, Reiss P, Hogg R, Ledergerber B, D'Arminio Monforte A, Schmeisser N, Staszewski S, Egger M; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective analysis. *AIDS.* 2007; 21 (9): 1185-97.

McDonald D, Vodicka MA, Lucero G, Svitkina TM, Borisy GG, Emerman M, Hope TJ. Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells. *J Cell Biol.* 2002; 159 (3): 441-52.

McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. *J Neurosurg.* 2005; 102 (5): 897-901.

McGuire D, Barhite S, Hollander H, Miles M. JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1995; 37 (3): 395-9.

Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996; 272: 1167-70.

Messam CA, Major EO. Stages of restricted HIV-1 infection in astrocyte cultures derived from human fetal brain tissue. *J Neurovirol.* 2000; 6 (Suppl 1): S90-4.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública y Salud Exterior. Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2008. Evolución 1981-2008. 2008. Disponible en:

<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/mortalidad.pdf>

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro Nacional de Casos de SIDA. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2013. Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2013.pdf

Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Téllez MJ, Lacruz J, Valencia E, Santos J, Rodríguez-Arrondo F, Pintado V; Grupo de Estudio del SIDA. Register of Systemic AIDS-Related Lymphomas. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 167–73.

Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Wirtz V, Lataillade M, Absalon J, McGrath D; CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53 (3): 323-32.

Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, Rubio R, Miró JM, Gutierrez F, Del Amo J; CoRIS. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan African living in Spain. *HIV Med*. 2013; 14 (5): 273-83.

Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 10598-602.

Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Berenguer J, Bernaldo de Quirós JC, Blázquez R, Cosín J, Bouza E. Cytarabine therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996; 23 (5): 1066-8.

Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T, Khan S, Hague K. Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades: influences of gender, ethnicity, risk factors, and time. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126 (2): 182–90.

Moskowitz LB, Kory P, Chan JC, Haverkos HW, Conley FK, Hensley GT. Unusual causes of death in Haitians residing in Miami. High prevalence of opportunistic infections. *JAMA*. 1983; 250 (9): 1187-91.

Moskowitz LB, Hensley GT, Chan JC, Conley FK, Post MJ, Gonzalez-Arias SM. Brain biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1984; 108 (5): 368-71.

Moskowitz LB, Gregorios JB, Hensley GT, Berger JR. Cytomegalovirus. Induced demyelination associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1984; 108 (11): 873–7.

Moulinier A, Mikol J, Pialoux G, Eliazewicz M, Thurel C, Thiebaut JB. Cerebral Glial Tumors and Human Immunodeficiency Virus- I Infection. More than a Coincidental Association. *Cancer*. 1994; 74: 686-92.

Msellati P, Dupon M, Morlat P, Lacoste D, Pellegrin JL, Dabis F. A cohort study of 89 HIV-1-infected adult patients contaminated by blood products: Bordeaux 1981-1989. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*. 1990; 4 (11): 1105-9.

Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 2010; 84: 499–505.

Nasser JA, Confort CI, Ferraz A, Esperança JC, Duarte F. Stereotaxic brain biopsy in AIDS patients with neurological manifestations. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56 (2): 212-7.

Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, Grant RM, Schlote W: HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: Rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31: 171–7.

Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ*. 2002; 325 (7374): 1225-7.

Nicolato A, Gerosa M, Piovan E, Ghimenton C, Luzzati R, Ferrari S, Bricolo A. Computerized tomography and magnetic resonance guided stereotactic brain biopsy in nonimmunocompromised and AIDS patients. *Surg Neurol*. 1997; 48 (3): 267-76.

Nielsen CJ, Gjerris F, Pedersen H, Jensen FK, Wagn P. Brain biopsy in AIDS. Diagnostic value and consequence. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994; 127 (1-2): 99-102.

Nutankalva L, Wutoh AK, McNeil J, Frederick WR, Reddy RB, Daftary M, Gentles A, Addae-Afoakwa K. Malignancies in HIV: pre and post-highly active antiretroviral therapy. *J Natl Med Assoc* 2008; 100 (7): 817-20.

ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del SIDA 2008. Situación de la epidemia mundial de VIH. 2008. Disponible en:
http://whqlibdoc.who.int/un aids/2008/9789291737130_spa.pdf

ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del SIDA 2013. 2013. Disponible en:
http://www.unaids.org/en/media/un aids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr 2013/UNAIDS_Global_Report_2013_es.pdf

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338 (13): 853-60.

Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43 (1): 27-34.

Palmieri C, Treibel T, Large C, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *Q J Med*. 2006; 99: 811-26.

Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, Ben-Porat L, Abrey LE. Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975 – 1999: a population-based analysis. *Cancer*. 2005; 104: 2466 – 72.

Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, St Amand MM, Boncy M, Pean V, Pamphile M, Laroche AC, Johnson WD Jr. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl J Med*. 1983; 309 (16): 945-50.

Patt S, Zimmer C, Weigel K, Preuss M, Cervós-Navarro J. Brain biopsies in HIV-infected patients. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1991; 75: 179-82 (abstract).

Peluso R, Haase A, Stowring L, Edwards M, Ventura P. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology*. 1985; 147 (1): 231-6.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996; 271: 1582-6.

Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, and Price RW. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1986; 45 (6): 635-46.

Piller SC, Jans P, Gage PW, Jans DA. Extracellular HIV-1 virus protein R causes a large inward current and cell death in cultured hippocampal neurons: implications for AIDS pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (8): 4595-600.

Piña-Oviedo S, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, White MK, Ortiz-Hidalgo C, Khalili K, Del Valle L. Glioblastoma multiforme with small cell neuronal-like component: association with human neurotropic JC virus. *Acta Neuropathol*. 2006; 111 (4): 388-96.

Pitchenik AE, Fischl MA, Dickinson GM, Becker DM, Fournier AM, O'Connell MT, Colton RM, Spira TJ. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. *Ann Intern Med*. 1983; 98 (3): 277-84.

Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S and the Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22: 301–5.

Pomerantz RJ, Horn D. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med*. 2003; 9: 867-73.

Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-8.

Post MJD, Kursunoglu SJ, Hensley GT, Chan JC, Moskowitz LB, Hoffman TA. Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome; spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 6: 743-54.

Post MJD, Sheldon JJ, Hensley GT, Soila K, Tobias JA, Chan JC, Quencer RM, Moskowitz LB. Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: prospective correlation using CT, MR imaging and pathologic studies. *Radiology* 1986; 158: 141-8.

Portegies P, Berger JR. Introduction to HIV infection and neuro-AIDS. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DE (Eds). HIV/AIDS and Nervous system. Handbook of Clinical Neurology, vol 65. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 1-2..

Riusa C, Binefab G, Montoliub A, Esteveb A, Ribasc G, Gispertc R, Casabonab J. Cambio de la supervivencia de los casos de sida en Cataluña (1981-2001). Med Clin (Barc). 2006; 127 (5): 167-71.

Robertson KR, Robertson WT, Ford S, Watson D, Fiscus S, Harp AG, Hall CD. Highly active antirretroviral therapy improves neurocognitive functioning. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36 (1): 562-6.

Rodríguez-Arenas MA, Jarrín I, del Amo J, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, Peña A, Sirvent JL, Vidal F, Lacruz J, Gutierrez F, Oteo JA, Asencio R, Castilla J, Hoyos SP; CoRIS-MD. Delay in the initiation of HAART, poorer virological response, and higher mortality among HIV-infected injecting drug users in Spain. AIDS Res Hum Retroviruses. 2006; 22 (8): 715-23.

Rodríguez Iglesias M, Terrón Pernía A. Diagnóstico de la infección por el VIH. En: Pachón Díaz J, Pujol de la Llave E, Rivero Román A, editores. La infección por el VIH: guía práctica. 2ª edición. España: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. p. 95-107.

Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature. 2000; 407 (6803): 523-6.

Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE. Neurosurgical implications of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clin Neurosurg 1988; 34: 419-45.

Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE: Algorithms for the treatment of AIDS patients with neurologic disease, in Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen E (eds): AIDS and the Nervous System. New York, Raven Press, 1988, p 389-96.

Rosenow JM, Hirschfeld A. Utility of brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and after introduction of highly active antiretroviral therapy. *Neurosurgery*. 2007; 61 (1): 130-41.

Rubinstein J, Ferreri A, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*: 2008; 49 (S1): 43-51.

Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002; 8 (Suppl 2): 115-21.

Salkowitz JR, Purvis SF, Meyerson H, Zimmerman P, O'Brien TR, Aledort L, Eyster ME, Hilgartner M, Kessler C, Konkle BA, White GC, Goedert JJ, Lederman MM. Characterization of high-risk HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Clin Immunol*. 200; 98 (12): 200-11.

Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81355.

Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol*. 1998; 49 (6): 640-9.

Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Schifitto G, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kieburtz K, Riggs G, Cohen B, Epstein LG, Marder K. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*. 2004; 63(11): 2084-90.

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 167–70.

Shimojima Y, Yazaki M, Kaneko K, Fukushima K, Morita H, Hashimoto T, Ikeda S. Characteristic spinal MRI findings of HIV-associated myelopathy in an AIDS patient. *Intern Med.* 2005, 44 (7): 763-4.

Shyam Babu C, Satishchandra P, Mahadevan A, Pillai Shibu V, Ravishankar S, Sidappa N, Udaykumar R, Ravi V, Shankar SK. Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging of HIV-1 Class C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115 (7): 995-1002.

Silberner J. AIDS blood screen approved. *Sci News.* 1985; 127 (10): 148.

Silva AC, Rodrigues BS, Micheletti AM, Tostes S Jr, Meneses AC, Silva-Vergara ML, Adad SJ. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res Treat.* 2012: 1-9.

Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002; 34, 103-115.

Skiest DJ, Erdman W, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. Spect-Thallium - 201 combined with toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect.* 2000; 40: 274-81.

Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC. HIV-associated primary CNS lymphoma and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci.* 1999; 163 (1): 32-8.

Smego RA, Orolovic D, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesion in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS.* 2006; 17 (4); 271-6.

Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Egger M, Ledergerber B, Hirschel B, D'Acremont V, Battegay M, Wagners T, Bernasconi E, Kopp C, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *AIDS*. 2003; 17 (15):2237-44.

Thirlwell C, Sarker D, Stebbing J, Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Lymphoma*. 2003; 4 (2): 86-92.

Tilling R, Kinloch S, Goh LE, Cooper D, Perrin L, Lampe F, Zaunders J, Hoen B, Tsoukas C, Andersson J, Janossy G; Quest Study Group. Parallel decline of CD8+/CD38++ T cells and viraemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS*. 2002; 16 (4): 589-96.

Todd J, Glynn JR, Marston M, Lutalo T, Biraro S, Mwita W, Suriyanon V, Rangsiri R, Nelson KE, Sonnenberg P, Fitzgerald D, Karita E, Zaba B. Time from HIV seroconversion to death: a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007; 21 (Suppl 6): S55-63.

Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16 (3): 589-605.

UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Phillips AN, Sabin CA. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. 2011; 18 (3): 527-34.

Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, Duca P, Carsana L, Zerbi P, D'Arminio-Monforte A. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: Retrospective study of 1597 autopsies. *AIDS*. 2002; 16: 1925-28.

Vannemreddy P, Fowler M, Polin R, Todd JR, Nanda A. Glioblastoma multiforme in a case of acquired immunodeficiency syndrome: investigating a possible oncogenic influence of human immunodeficiency virus on glial cells. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2000; 92:161–4.

Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Bonasser Filho F, Schiavon Nogueira R, Dauar RF, Leite AG, Lins DL, Coelho JF. Tuberculous brain abscess in AIDS patients: report of three cases and literature review. *Int J Infect Dis.* 2005; 9 (4): 201-7.

Viswanathan R, Ironside J, Bell JE, Brettle RP, Whittle IR. Stereotaxic brain biopsy in AIDS patients: does it contribute to patient management? *Br J Neurosurg.* 1994; 8 (3):307-11.

Wainstein MV, Ferreira L, Wolfenbuttel L, Golbspan L, Sprinz E, Kronfeld M, Edelweiss MI. The neuropathological findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review of 138 cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1992; 25 (2): 95-9.

Walsh K, Thompson W, Megyesi J, Wiley CA, Hammond R. HIV-1/AIDS neuropathology in a Canadian teaching centre. *Can J Neurol Sci.* 2004. 3 (2): 235-41.

Wang Y, Kirby JE, Qian Q Effective use of JC virus PCR for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Microbiol.* 2009; 58 (2): 253-5.

Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell.* 1998; 92 (4): 451-62.

Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Kilby JM, Saag MS, Komarova NL, Nowak MA, Hahn BH, Kwong PD, Shaw GM. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature.* 2003; 422 (6929): 307-12.

Whittle IR, Leen C. Brain biopsy in AIDS patients: What are the indications? *Br J Neurosurg.* 1998; 12 (4): 301-4.

Wolff T, Brodt HR, Fichtlscherer S. Changing incidence and prognostic factors of survival in AIDS-related nonHodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma.* 2005; 46: 207-15.

World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65 (37): 281-3.

Wu J, Langford LA, Schellingerhout D, Guha-Thakurta N, Tummala S, Weinberg JS, Puduvalli VK. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011; 103 (3): 791-6.

Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000; 75 (2-3): 103-8.

Zangerle R, Allerberger F, Pohl P, Fritsch P, Dierich MP. High risk of developing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive to *Toxoplasma gondii*. *Med Microbiol Immunol (Berl).* 1991; 180 (2): 59-66.

Zhang D, Shankar P, Xu Z, Harnisch B, Chen G, Lange C, Lee SJ, Valdez H, Lederman MM, Lieberman J. Most antiviral CD8 T cells during chronic viral infection do not express high levels of perforin and are not directly cytotoxic. *Blood.* 2003; 101 (1): 226-35.

Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, Gill PS, Burkes RL, Meyer PR, Metroka CE,. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984; 311 (9): 565-70.

Zimmer C, Märzheuser S, Patt S, Rolfs A, Gottschalk J, Weigel K, Gosztanyi G
Stereotactic brain biopsy in AIDS. J Neurol. 1992; 239 (7): 394-400.

Zimmerman HM. Malignant lymphomas of the nervous system. Acta Neuropathol.
1975; 6: 69-74.

.